

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912. — N° 94

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DU PROFESSEUR TEISSIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
MÉTABOLISME DU PHOSPHORE
DANS L'ORGANISME

COURBE D'ÉLIMINATION NYCTÉMÉRALE

Élément de diagnostic différentiel des vraies et fausses phosphaturies

T H È S E

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Mars 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice GENTY

Né le 26 juillet 1886, à Arinthod (Jura).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Mars 1912



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PUBLICATIONS ANTÉRIEURES

Bichat, *la France Médicale*, 10 juillet 1906.

Flocculus et vision (en collaboration avec le Dr A. Giraud, *XIX^e Congrès des Aliénistes et Neurologistes de France*, Nantes, 1909).

Sur quelques particularités hématologiques dans la tuberculose pulmonaire (en collaboration avec le Dr F. Arloing, professeur agrégé, *Livre jubilaire du professeur J. Teissier*, Lyon, 1910 et *Journ. de Phys. et de Pathol. génér.*, 15 mars 1910, n^o 2, p. 236-248).

Variations du nombre des diverses catégories de leucocytes neutrophiles dans la tuberculose pulmonaire. La figure du sang (en collaboration avec le Dr F. Arloing, professeur agrégé, *Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 1^{er} mars 1910 et *Lyon Médical*, 1^{er} mai 1910, p. 961).

Le cycle de l'élimination urinaire de l'acide phosphorique (en collaboration avec le Dr Sarvonat, *Soc. de Biologie*, 29 avril 1911).

Cycle journalier de l'élimination urinaire de l'acide phosphorique (en collaboration avec le Dr Sarvonat, *Province Médicale*, 10 juin 1911, p. 248).

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1911-1912. — N° 94

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE MÉDICALE
DU PROFESSEUR TEISSIER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
MÉTABOLISME DU PHOSPHORE
DANS L'ORGANISME

COURBE D'ÉLIMINATION NYCTÉMÉRALE

Elément de diagnostic différentiel des vraies et fausses phosphaturies

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 27 Mars 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice GENTY

Né le 26 juillet 1886, à Arinthod (Jura).



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

Mars 1912

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYON.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE
PIERRET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
	PONCET
Cliniques chirurgicales	JABOULAY
	FABRE
Clinique obstétricale et Accouchements	ROLLET
Clinique ophtalmologique	NICOLAS
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LÉPINE (J.).
Clinique des maladies mentales	WEILL
Clinique des maladies des enfants	POLLOSSON (A.)
Clinique des maladies des femmes	CLUZET
Physique médicale	HUGOUNENQ
Chimie médicale et pharmaceutique	MOREL
Chimie organique et Toxicologie	BEAUVISAGE
Matière médicale et Botanique	GUIART
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	TESTUT
Anatomie	RENAUT
Anatomie générale et Histologie	MORAT
Physiologie	COLLET
Pathologie interne	LESLEUR
Pathologie et Thérapeutique générales	PAVIOT
Anatomie pathologique	POLLOSSON (M.)
Médecine opératoire	COURMONT (P.)
Médecine expérimentale et comparée	LACASSAGNE
Médecine légale	COURMONT (J.)
Hygiène	PIC
Thérapeutique	FLORENCE
Pharmacologie	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,
Pathologie externe	VALLAS,
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, ag.
Accouchements	COMMANDEUR —
Matière médicale	MOREAU —
Embryologie	REGAUD, —
Anatomie topographique	PATEL —
Botanique	BRETIN —
Chirurgie expérimentale	VILLARD —
Clinique infantile	MOURIQUAND —

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
REGAUD	Etienne MARTIN	BRETIN	MOURIQUAND
COMMANDEUR	LAROYENNE	LERICHE	ARLOING (F.)
GAYET	VORON	THEVENOT	GUILLEMARD
NEVEU-LEMAIRE	NOGIER	TAVERNIER	PIÉRY, ch.
PATEL	LATARJET	CADE	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TEISSIER, Président ; MOREL Assesseur ;
MM. J. LÉPINE Professeur et ARLOING, Agrégé

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR GENTY

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse et vénéré Maître

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

Professeur de Clinique médicale à l'Université de Lyon,
Associé National de l'Académie de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.

Depuis le début de nos études il n'a cessé de nous témoigner la plus bienveillante sympathie. C'est de son enseignement et de son inspiration que sont sorties les pages qui suivent. Nous lui sommes profondément reconnaissant de tout ce qu'il a fait pour nous et spécialement du grand honneur qu'il a bien voulu nous accorder en acceptant la présidence de cette thèse. Nous conserverons au plus profond de notre cœur le souvenir des années passées auprès de lui et nous pouvons l'assurer que ce sera toujours avec un respect filial que nous garderons l'empreinte de sa doctrine et l'exemple donné par lui de toutes les qualités qui font le grand médecin.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Chimie organique et de toxicologie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN LÉPINE

Professeur de Clinique des maladies mentales

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CADE

Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ARLOING

A MONSIEUR LE DOCTEUR SARVONAT

Chef des Travaux chimiques
à la Clinique du Professeur Teissier

A MONSIEUR LE DOCTEUR PALLASSE

Ex-Chef de Clinique médicale à la Faculté de Lyon

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. THÉVENOT

Ex-Chef de Clinique médicale à la Faculté de Lyon.

INTRODUCTION

C'est aujourd'hui un fait bien démontré que le phosphore est indispensable à la vie végétale et animale.

Dans un milieu où il manque totalement, la vie est absente. « Sans phosphore, point de vie », a dit Buchner. Les régions où il est rare sont infertiles, les hommes et les animaux qui les habitent sont souffreteux et clair-semés. La richesse en phosphore produit les végétations luxuriantes, les populations riches et denses, les belles races animales. Aussi retrouve-t-on les matières phosphorées chez tous les êtres vivants et surtout chez ceux où les échanges nutritifs sont les plus actifs.

Chez les animaux, chez l'homme, le phosphore se présente sous diverses formes à chacune desquelles est dévolu un rôle biochimique spécial.

La forme la plus simple est celle des phosphates minéraux ; c'est celle probablement sous laquelle circulent les matériaux et les déchets phosphorés, mais c'est aussi sous cet état que les minéraux s'accumulent dans les tissus squelettiques pour leur donner la rigidité, la force de résistance qui en font l'élément caractéristique de l'embranchement des vertèbres.

La forme immédiatement supérieure est celle des

phosphatides. Sous ce nom on désigne actuellement, avec Ivar Bang, toute une série de corps dans lesquels le phosphore est dissimulé à ses réactifs habituels et entre en combinaison avec des alcools, des sucres, des acides, des bases ammoniacales plus ou moins complexes. Ces corps jouissent de la propriété d'être des lipoïdes et, à ce titre, ils jouent dans la vie intime des cellules et des tissus un rôle primordial. L'absorption et l'élimination, les propriétés spécifiques des sérums, certaines propriétés des ferments sont placées actuellement sous la dépendance des phosphatides et au lieu de dire avec les auteurs d'autrefois que la base chimique de la vie est dans le protoplasma et les matières azotées qui le constituent, on serait plutôt fondé à dire que c'est dans les phosphatides et dans leurs propriétés biochimiques qu'il faut chercher les conditions essentielles de la vie.

Enfin les composés phosphorés peuvent faire partie intégrante de la molécule de certaines matières albuminoïdes. Au noyau albuminoïde se soude quelquefois en chimie biologique un autre groupement sucré, pigmenté ou phosphoré. Dans ce dernier cas, le seul qui nous occupe, c'est à une nucléine ou une paranucléine que nous avons affaire. L'âge glorieux des nucléines semble près de finir en même temps que le rôle primordial du noyau semble près de s'effacer. Mais il n'en reste pas moins à leur actif d'avoir été regardées, pendant quelque temps, comme les éléments les plus délicats, les plus essentiels de la cellule vivante; il leur reste encore de jouer un rôle important par leurs produits de dédoublement, d'intervenir

peut-être dans les actes fermentatifs et dans les phénomènes de reproduction, et ceci justifie la place importante qu'on leur donne dans l'étude des composés organiques du phosphore.

Quand on prend en considération, d'une part, la complexité des phénomènes dans lesquels interviennent les composés phosphorés ; d'autre part, la quantité considérable de phosphore (605 grammes) qui se trouve dans un corps humain ; enfin la facilité relative avec laquelle ce corps se laisse déterminer quantitativement, il n'y a rien d'étonnant à ce que l'étude de ces composés et de leurs variations ait suscité depuis longtemps des recherches nombreuses et orientées dans les voies les plus diverses.

En présence de ces nombreux travaux, nous avons pensé qu'il y avait peut-être lieu d'exposer dans une courte synthèse les faits actuellement acquis sur la physiologie du phosphore. Nous résumerons donc l'état actuel de la question. En même temps, nous étudierons plus spécialement quelques points de l'élimination phosphorée sur lesquels ont porté nos recherches personnelles, non pas tant en raison de l'intérêt propre qu'elles pourraient avoir, mais surtout parce que, d'accord en cela avec M. le professeur Teissier, nous estimons que ces recherches peuvent mener à une conception plus précise et plus exacte de la pathologie des échanges phosphorés.

Trop souvent, dans les analyses d'urines, on se contente de lire le chiffre des phosphates, en n'attachant d'importance qu'aux augmentations absolues et massives. On croit avoir fait beaucoup, quand on a séparé

par une méthode, d'ailleurs inexacte, les phosphates alcalins et alcalino-terreux. Ce n'est point assez. La détermination quantitative des phosphates ne peut donner de résultats intéressants qu'à la condition d'être rapportée au kilogramme du poids de l'individu, d'être rapprochée du chiffre de la chaux et de l'urée, d'être suivie dans ses variations nyctémérales. Ce sont là autant de points sur lesquels ont porté nos recherches personnelles et que nous croyons devoir exposer dans ce travail.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
MÉTABOLISME DU PHOSPHORE
DANS L'ORGANISME

COURBE D'ÉLIMINATION NYCTÉMÉRALE

Elément de diagnostic différentiel des vraies et fausses phosphaturies

CHAPITRE PREMIER

ÉTAT STATIQUE DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

Dans le sol, l'acide phosphorique se trouve surtout à l'état de phosphate de chaux, soit d'origine purement minérale, comme c'est le cas de l'*apatite*, de la *phosphorite* dont on trouve les cristaux dans les roches les plus anciennes et qui ont certainement fourni le phosphore nécessaire aux premières manifestations de la vie; soit d'origine organique et dû à l'accumulation des squelettes et des diverses parties résistantes des organismes animaux, comme c'est le cas pour ces immenses dépôts qu'ont formés jadis sur l'emplacement actuel de l'Algérie et de la Tunisie les anciens habitants de la mer Suessonnienne.

Ces phosphates sont puisés dans le sol par les racines des plantes; celles-ci les absorbent surtout sous forme de sels monocalciques qui sont solubles et proviennent

eux-mêmes de l'action des acides sur les sels tricalciques insolubles.

A leur tour, les *animaux* absorbent les phosphates, surtout sous la forme de composés organiques tels que les leur livrent les plantes.

Rien d'étonnant donc à ce que le phosphore soit répandu dans tout notre organisme et qu'aucun de nos tissus n'en soit complètement privé. Mais il s'y trouve en proportion fort différente.

Chez le fœtus, la quantité de phosphore augmente à mesure que le fœtus augmente d'âge et de poids. L'accroissement de l'acide phosphorique dans les deux derniers mois de la grossesse est très rapide (plus de 50 cgr. par jour). A la naissance, un enfant moyen contient plus de 40 grammes d'acide phosphorique.

Chez un adulte moyen, la quantité d'acide phosphorique contenu est de 1.600 grammes environ. Pendant la croissance et jusqu'à vingt ans, l'homme retient donc plus de 3 livres d'acide phosphorique, soit près de 75 grammes en moyenne par an et plus de 20 centigrammes par jour.

ORGANES	ACIDE PHOSPHORIQUE CONTENU DANS LES CENDRES
Système osseux	1.400 grammes
— musculaire	130 —
— nerveux	12 —
Foie	10 gr. 5
Poumon	5 gr. 5
Sang complet.	4 grammes
Rate	2 —
Reins	0 gr. 3

Le tableau ci-dessus, calculé par Voit et par Gilbert,

et cité par P. Courmont, en montre la répartition dans les différents organes.

A cela, il faut ajouter l'acide phosphorique de la peau, du tube digestif et des glandes.

On voit que 87,5 pour 100 du phosphore total de l'organisme est dans le squelette, et 12,5 pour 100 seulement dans les parties molles. Le système nerveux ne contient proportionnellement pas autant de phosphore que l'on croit ordinairement ; les muscles en contiennent onze fois plus, et 65 pour 100 du phosphore des parties molles. Le foie renferme autant de phosphore que les centres nerveux et deux fois et demie plus que le sang.

Dans tous les organes on le rencontre sous des formes très diverses. Parmi ces formes, trois surtout sont bien connues : ce sont les phosphates minéraux, les lipoïdes phosphorés, les nucléines.

I. *Phosphates minéraux.* — Les phosphates minéraux se trouvent en assez grande quantité dans nos tissus ; ils proviennent, pour la plus grande partie, de la décomposition des corps phosphorés organiques, qui finissent par laisser la molécule d'acide phosphorique se dégager à l'état de molécule isolée des combinaisons plus ou moins complexes où elle se trouvait : une petite partie est, au contraire, à l'état de phosphate circulant d'origine alimentaire.

Ces sels sont surtout unis aux alcalins, potassium et sodium. Le phosphate de sodium neutre ou biphosphate se trouve dans les humeurs en général, dans le sang en particulier, où il facilite la dissolution des urates et des

oxalates et l'absorption de l'acide carbonique sous forme de carbo-phosphates.

Le phosphate de fer se rencontre surtout dans les globules rouges.

Le phosphate de potassium est l'élément prédominant du système nerveux d'après Jolly. Avec celui de magnésie il existe aussi dans le muscle où il résulte de la décomposition, au cours du travail musculaire, de l'acide phospho-carnique.

Le phosphate de chaux se trouve sous deux états dans l'organisme : comme phosphate bicalcique soluble, il constitue une forme de voyage du phosphore et existe presque partout ; comme phosphate tricalcique il est, au contraire, complètement insoluble, résistant même aux acides organiques et, comme tel, il est tout désigné pour faire partie intégrante du squelette osseux qui contient 1.431 grammes d'acide phosphorique sur les 1.600 grammes de l'organisme entier.

Arrivés à leur état le plus simple et n'ayant plus qu'à être éliminés, les phosphates sont presque partout dans l'organisme animal des résidus, des déchets d'élimination. Ils proviennent de la décomposition de molécules phosphorées plus complexes, qui forment le phosphore organique opposé au phosphore minéral.

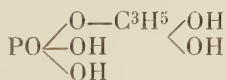
II. *Lipoïdes phosphorés*. — Depuis Overton, on désigne sous le nom de lipoïdes des substances qu'on peut extraire des humeurs ou des parenchymes par les solvants des matières grasses tels que l'éther, le chloroforme, le benzol.

On classe généralement ces corps en lipoïdes phos-

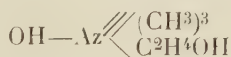
phorés ou phosphatides et en lipoïdes non phosphorés.

La *lécithine* a été le premier des lipoïdes phosphorés étudiés et est aujourd'hui le mieux connu. Fourcroy (1793), Vauquelin (1840), Couerbe, Frémy se sont occupés de corps ressemblant aux graisses et contenant du phosphore. C'est Gobley qui isola le premier la *lécithine* pure d'œuf, dont l'étude fut poursuivie par Liebreich, Hoppe-Seyler, Strecker, Chevalier, Kossel et Freitag, Morat, Thudicum, Bergell, Zuelzer, Hammarsten, Koch, Cousin, Ulpian et tant d'autres.

Les *lécithines* sont des molécules ayant pour noyau commun l'acide phosphoglycérique formé par l'éthérification mutuelle de l'acide phosphorique et de la glycérine. Sur ce noyau viennent se fixer d'une part deux acides gras, l'un saturé



(acide stéarique, palmitique, margarique), l'autre non saturé (acide oléique) qui éthérifient les deux derniers hydroxyles alcooliques OH de la glycérine; d'autre part, des *bases* dites *névriniques*, telles que la *choline*



qui se soudent par l'intermédiaire de l'un des hydroxyles acides de l'acide phosphorique.

Les *lécithines*, qui renferment environ 4 pour 100 de phosphore, sont très répandues dans les deux règnes vivants. Elles sont d'ordinaire accompagnées de matières grasses, ce qui explique leur constitution chimique.

On les trouve surtout en grande quantité dans le tissu nerveux, dans la substance blanche qui en contient 11 pour 100 de son poids, tandis que la substance grise n'en renferme que 2,5 pour 100.

Le tableau suivant, emprunté à l'*Encyclopédie chimique de Frémy*, donne la proportion pour 100 des lécithines contenues dans différents organes et tissus :

Cerveau	Substance blanche	11
	Substance grise	2,50
Rétine		2,48
Cristallin		0,23
Spermatozoïdes		1,50
Globules rouges		0,75
Jaune d'œuf		6,80
Sang de la veine porte		0,24
Sang des veines sus-hépatiques		0,29
Chyle		0,08
Bile		0,017 à 0,053
Pus		0,015 à 0,056

L'inspection de ces chiffres permet de se rendre compte que les lécithines existent en proportion d'autant plus élevée dans les tissus que ceux-ci jouissent de fonctions plus complexes, qu'ils ont une vitalité plus grande ou qu'ils sont susceptibles de fournir un développement plus actif. La richesse en lécithine du système nerveux central, des spermatozoïdes, du jaune d'œuf, ne peut laisser aucun doute à cet égard. On peut citer d'autres exemples. Lilienfeld et Monti ont démontré, en se servant d'une réaction microchimique particulière, que les noyaux des cellules jeunes capables de se développer sont riches en phosphore, alors que

l'on n'en trouve que peu dans les noyaux des cellules vieilles ayant perdu leur pouvoir reproductif.

Park (88), reprenant les travaux de Prout, est arrivé à la même conclusion : c'est que la lécithine diminue dans le jaune d'œuf au fur et à mesure que se développe l'embryon.

Les lécithines se retrouvent dans tous les organismes *animaux*. Les tissus des poissons en renferment des quantités considérables. Il en est de même des mollusques et des organismes les plus inférieurs au dernier degré de l'échelle animale.

Dans le règne *végétal*, les lécithines jouent un rôle aussi important que dans le règne animal. Elles existent en abondance aussi bien dans le vitellus de la graine que dans le vitellus de l'embryon. Elles abondent dans les champignons, les spores, les jeunes pousses au printemps. Stoklasa (3), dans un travail très documenté sur la valeur physiologique de la lécithine dans les plantes, démontre que cette substance se trouve d'abord en quantité dans les germes, puis qu'elle passe dans les feuilles, à mesure que celles-ci apparaissent, puis dans les fleurs, et qu'elle n'existe plus que dans les graines lorsque le fruit est arrivé à maturité. Dans le même travail Stoklasa conclut que la lécithine et la chlorophylle ont un développement parallèle : « Sans phosphore, pas de lécithine ni aussi de chlorophylle. » Hope-Seyler avait, d'ailleurs, déjà démontré que la chlorophylle n'était autre chose qu'une lécithine dans laquelle les acides gras étaient remplacés par des acides particuliers (acide chlorophanique). Tous ces faits nous permettent de nous

rendre compte de la participation active des lécithines aux phénomènes vitaux.

Dans la substance nerveuse on a décelé la présence simultanée d'une famille chimiquement très voisine des lécithines, celle des *céphalines*, lesquelles entrent certainement dans la constitution de ces composés phosphorés à individualité chimique mal définie que l'on a extraits du cerveau et désignés sous le nom de *protagons*.

W. Koch a encore retiré de la substance nerveuse une céphaline qui contiendrait 3,7 pour 100 de phosphore et, à côté d'un acide gras saturé, un acide gras incomplet, l'acide céphalique, correspondant à l'acide oléique des lécithines. De plus, la base névrinique de la lécithine aurait perdu deux de ses groupes méthyles dans sa transformation en céphaline, qui n'en garderait par conséquent plus qu'un seul. Tous ces composés de constitution voisine, que Koch réunit sous le nom de *lécithanes*, jouent certainement un rôle important dans la vie des cellules en général et des cellules nerveuses en particulier.

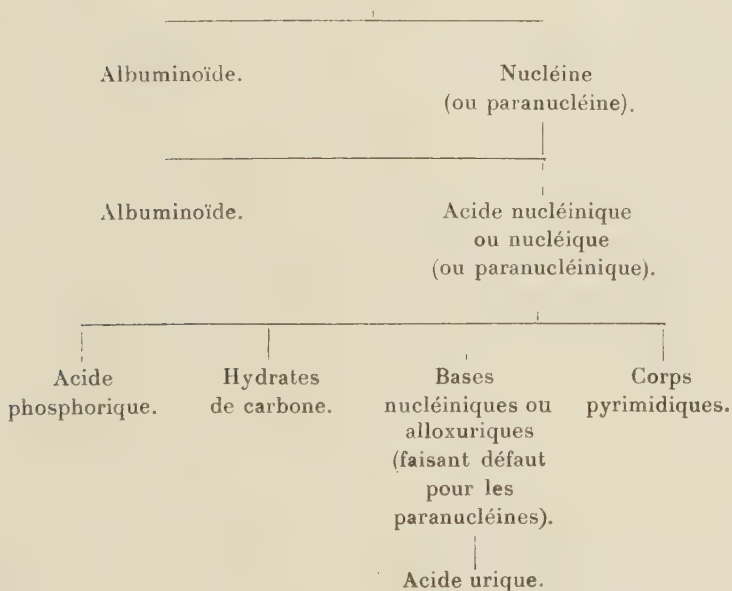
III. *Nucléines*. — Indépendamment du groupe des *lécithines*, il existe chez les êtres vivants une famille de molécules très complexes, les *nucléines*, dont le rôle est capital dans la vie des éléments cellulaires.

Il existe deux groupes de nucléines qui paraissent présenter à la fois une ressemblance fondamentale et des dissemblances secondaires de structure chimique : ce sont les *nucléines vraies* ou *nucléo-albumines* et les *para-nucléines* ou *pseudo-nucléines*.

Les *vraies nucléines*, qui forment le groupe le mieux connu et sans doute le plus important par son rôle physiologique, se rencontrent dans les noyaux, c'est-à-dire au centre même de la coordination de la vie cellulaire, partout où règne la prolifération cellulaire et où les tissus, par le fait de leur activité vitale, sont en voie de renouvellement incessant, comme l'a vérifié Percival (91). « Ces vraies nucléines forment donc sans doute, dit Morat, la substance ou le support de cette chromatine des histologistes, qui prend les matières colorantes et dessine les figures caryocinétiques dans le déroulement des noyaux. »

Elles donnent naissance par hydrolyse aux dérivés de la purine, bases en rapport étroit avec l'acide urique.

Nucléoprotéide.



A côté de ces vraies nucléines, il existe un second groupe de composés phosphorés assez voisins, qui sont les *para-nucléines* de Kossel, les *pseudo-nucléines* de Hammarsten. Celles-ci sont formées comme les vraies nucléines, d'une molécule albuminoïde unie à une molécule d'un acide dit *para-nucléinique*, assez semblable aux acides nucléiniques vrais, sauf qu'il ne contient pas de corps puriques dans sa molécule (voir le schéma ci-dessus). On trouve ces para-nucléines dans le lait, dans le jaune d'œuf; on n'a pas encore démontré avec certitude leur présence dans le règne végétal. D'une façon générale, tandis que les vraies nucléines résident dans les noyaux, les para-nucléines paraissent plutôt localisées dans le protoplasma de ces cellules qui sont vouées par destination à l'emmagasinement des aliments de réserve. Ainsi donc, à la différence de constitution chimique correspond manifestement une différence de fonction physiologique. Les para-nucléines sont certainement une réserve destinée à assurer la production ou le renouvellement des vraies nucléines, molécules un peu plus complexes, nécessaires aux noyaux cellulaires; c'est ainsi qu'on voit la para-nucléine du jaune d'œuf faire place à une vraie nucléine dans le développement de l'embryon (Morat).

CHAPITRE II

ABSORPTION

L'organisme fait des pertes continuelles en phosphore : la vie elle-même amène une usure régulière des tissus. Il faut donc qu'une dose quotidienne d'éléments phosphorés indispensables à la réparation des déperditions journalières soit introduite par l'alimentation : « C'est la *dose de rénovation quotidienne* ». (Teissier.)

D'après Maurel, il semble qu'une dose de 41 milligrammes d'acide phosphorique par kilogramme du poids du corps soit suffisante pour compenser le déchet quotidien de l'organisme en phosphore. Cette évaluation est un peu inférieure à celle qu'avaient donnée Richet et Lapicque et qui s'élevait à 63 milligrammes par kilogramme.

Le chiffre de ces derniers auteurs était calculé sur la ration d'entretien du parisien, qu'ils appréciaient de la façon suivante :

Pain	0,90	de P^2O^5
Viande	1.47	—
Lait	0,25	—
OEufs.	0,15	—
Légumes et fruits frais .	0,58	—

Légumes secs	0,32	—
Féculents	0,17	—
Vin	0,18	—

Au total, 402 centigrammes, soit 63 milligrammes par kilogramme de poids corporel. Avec 50 milligrammes de P^2O^5 , l'enfant peut suffire à sa croissance.

Le chiffre donné par Maurel semble donc suffisant, surtout si l'on considère que, comme l'a montré le professeur J. Teissier, le chiffre moyen des déperditions quotidiennes ne dépasse guère 33 milligrammes par kilogramme chez l'homme sain.

Ce phosphore que nous apporte l'alimentation nous est fourni sous les trois mêmes formes que nous avons trouvées dans les tissus. Rien d'étonnant à cela, puisque nos aliments sont composés d'organismes végétaux et animaux qui ont fait parcourir avant nous au phosphore le même cycle qui va se répéter dans notre organisme.

Les *phosphates* se trouvent en abondance dans un grand nombre d'aliments. La viande, le bouillon, le lait, le fromage, le pain, les céréales en contiennent de fortes proportions. Il n'est pas jusqu'à l'eau elle-même qui ne participe à cette alimentation phosphatée.

Voici, d'après Harley (42), la teneur en phosphates de quelques-uns des aliments les plus employés :

250 gr. de bœuf contiennent . . .	1 gr. 95 de phosphate.		
250 — de pain	2,08	—	—
250 — de pommes de terre . . .	0,65	—	—
1000 — de lait	3,50	—	—

Mais parmi ces phosphates, une bonne partie est à l'état de phosphates de chaux et de magnésie, fort peu

solubles : sur les 3 gr. 50 de phosphates que contient 1 litre de lait, 3 grammes sont à l'état de phosphates terreux insolubles. Et pourtant l'état de dissolution est indispensable pour permettre le transport de l'acide phosphorique d'un point à un autre de l'être vivant.

Comment va donc se faire l'absorption à travers la muqueuse intestinale, lorsque la digestion aura dissocié les sels de leur combinaison ? Longtemps on a cru que l'acide chlorhydrique du suc gastrique avait pour effet de solubiliser les phosphates terreux. On admettait alors qu'il se formait, en même temps que du chlorure de calcium, de l'acide phosphorique libre et des phosphates acides, dont une partie pénétrait dans le sang, tandis que l'autre cheminait dans l'intestin à l'état de sels basiques.

Vaudin (121), à la suite d'expériences fort intéressantes, est arrivé à des conclusions très différentes ; d'après lui, le phosphate tricalcique est solubilisé au sein du végétal par l'intermédiaire des sucres et des sels à acides organiques fixes, tels que malates, citrates, tartrates. Il en serait de même chez les animaux et la solubilisation des phosphates serait due aux hydrates de carbone ainsi qu'aux malates, citrates, tartrates que peuvent contenir les aliments ; ces substances accompagnent les phosphates dans l'intestin, tandis que l'acide chlorhydrique du suc gastrique est saturé par le suc pancréatique.

Ainsi solubilisés, les phosphates sont absorbés par simple osmose, et passent dans la veine porte.

La lécithine se retrouve aussi dans un grand nombre d'aliments. Très répandue dans les cellules

animales, les cellules végétales n'en sont pas moins riches, comme nous l'avons vu.

Le pain, les légumes secs en contiennent en quantité notable; mais c'est surtout la cervelle et le jaune d'œuf qui en renferment de fortes proportions; l'huile de foie de morue lui doit aussi une bonne part de sa valeur thérapeutique. La question du sort de la lécithine dans le tube digestif a donné lieu à de nombreux travaux. Beneke, Bokay (8), Hasebrock (43), admettent son dédoublement en acide gras, en acide glycéro-phosphorique et en choline sous l'influence des sucs pancréatique et intestinal; les acides gras seraient en partie résorbés, en partie saponifiés, l'acide glycéro-phosphorique repris en entier, la choline détruite en majorité; une petite quantité seulement serait absorbée et servirait à reformer de la lécithine.

Stassano et Billon (109) sont revenus sur cette question; ils ont fait des émulsions de lécithine auxquelles ils ont ajouté du suc pancréatique inactif, du suc activé par la kinase, et du suc bouilli; partout l'émulsion est restée intacte après vingt-quatre heures, alors que la digestion d'un cube d'albumine dans le deuxième mélange témoignait de la valeur du suc pancréatique. Des expériences semblables faites avec du suc gastrique ont donné à ces auteurs le même résultat.

Récemment, Terroine (116), reprenant les travaux de Stassano et Billon, a prétendu que la saponification de l'ovo-lécithine par le suc pancréatique n'était point prouvée, et que les chiffres d'acidité élevés obtenus par certains auteurs au cours de la saponification digestive, étaient dus à l'emploi de produits impurs. La lécithine

serait donc absorbée telle quelle: Billon et Stassano l'ont en effet retrouvée dans la lymphe.

Par contre, d'après Schumoff-Simanowski et Siebert, la lipase pancréatique dédoublerait *in vitro* l'ovolécithine en acide glycéro-phosphorique, acides gras et choline.

En somme, à l'heure actuelle, la question n'est pas encore élucidée.

Quoi qu'il en soit, l'absorption de la lécithine ou de ses produits de décomposition paraît complète, car on n'en trouve aucune trace dans les excreta (Bunge). On ignore, en fait, si la lécithine de l'organisme est puisée directement dans l'alimentation ou si elle est le résultat d'une synthèse opérée dans l'organisme à l'aide des éléments que lui apportent les aliments.

Toutefois, on a vu que la lécithine n'est que l'un des représentants d'un groupe certainement très touffu, et que tous ces lipoïdes phosphorés jouent sans aucun doute un rôle éminent dans la vie cellulaire. Comme enfin le travail digestif prend de plus en plus à nos yeux, du moins pour les aliments qui doivent devenir des constituants essentiels des cellules, la signification d'une démolition, condition d'une reconstitution ultérieure, on incline à admettre que les phosphatides obéissent aussi à cette loi générale.

Les *nucléïnes* nous sont surtout fournies par les aliments d'origine animale; ceux-ci en contiennent d'autant plus que l'animal est plus jeune; c'est ainsi que la viande de veau en renferme plus que la viande de bœuf; certains aliments en sont particulièrement riches: les légumes secs parmi les végétaux; les ris de veau, la

cervelle, le lait, le foie, la laitance de poisson, les œufs pour le règne animal.

Les mêmes discussions se sont produites pour l'absorption de la nucléine que pour celle de la lécithine.

Milroy (76), recherchant l'acide phosphorique inorganique dans le liquide de la digestion pancréatique prolongée des nucléines vraies, a trouvé que 10,92 pour 100 du phosphore solubilisé d'une nucléosyntone artificielle et que 15,7 et 8,37 pour 100 du phosphore solubilisé de la nucléine des hématies d'oie et des leucocytes étaient directement précipitables par la mixture magnésienne. Le reste du phosphore persistait dans la solution sous forme organique.

Lœwi (65) admet qu'une partie des nucléines ingérées est décomposée : le phosphore est éliminé par les fèces, l'azote est résorbé ; mais la plus grande partie de la nucléine est absorbée et passe telle quelle dans le sang.

C'est aussi l'opinion de Gilbert et Posternak (34), qui estiment que ce sont les composés organiques du phosphore qui sont absorbés dans la nutrition normale.

D'autre part, Miescher a montré que la pepsine peut détacher d'un nucléoprotéide une molécule d'albumine ; on obtient ainsi une albumine et de la nucléine. Une action plus intense et plus prolongée peut à son tour dédoubler la nucléine en donnant naissance à de l'albumine et à de l'acide nucléinique.

Ici s'arrêterait le dédoublement par le suc gastrique. Le suc pancréatique et le suc intestinal peuvent-ils pousser plus loin cette dégradation ? Les travaux de Sachs (96) ont montré que les extraits de pancréas dédoublent les substances nucléiniques en mettant en

liberté les purines. Mais il s'agit ici sans doute d'un ferment endocellulaire absent dans le suc pancréatique et les recherches de Foa (22), celles d'Abderhalden et Schittenhelm (1) prouvent au contraire que, soumis à l'action du suc pancréatique, l'acide nucléinique ne libère pas de bases puriques. C'est donc ailleurs qu'il faut rechercher les agents susceptibles de produire une dégradation des substances nucléiniques.

Ainsi que l'a montré C. Foa, le suc intestinal stérile dédouble l'acide nucléinique en donnant naissance à de l'acide phosphorique et à des bases puriques. Araki (3), Makayama (71) observent le même fait en employant des macérations de muqueuse intestinale. L'intestin possède donc un ferment susceptible de réaliser le dédoublement de l'acide nucléinique, une nucléase.

London (64) estime que les recherches faites *in vitro* par Popoff, Milroy, Araki, Umber, Abderhalden et Schittenhelm sur la digestion des nucléoprotéides par les différents sucs digestifs ne sont pas absolument convaincantes. Aussi cet auteur s'est-il adressé à des chiens porteurs de fistules situées à des hauteurs différentes du tube digestif pour essayer de se rendre compte de la digestion des nucléoprotéides.

Il ressort de ses recherches que, dans l'estomac, la presque totalité de la substance nucléoprotéide passe à l'état de solution, mais il n'y a pas de dédoublement ; à peine trouve-t-on 2 à 3 pour 100 d'acide phosphorique libre. Dans l'intestin le processus digestif est plus compliqué : d'une part, il y a séparation de la portion albuminoïde d'avec la portion nucléinique ; d'autre part, il y a destruction de la molécule nucléinique.

Cette digestion intestinale a lieu même en l'absence de suc pancréatique.

En somme, dit Lambling, il semble que l'on doive admettre que la digestion pepsique débarrasse simplement les noyaux de la gangue protoplasmique qui les entoure, mais sans attaquer sensiblement leurs nucléoprotéides. Puis, par sa trypsine, le suc pancréatique commence le dédoublement, avec mise en liberté de l'acide nucléique, mais celui-ci ne subit lui-même qu'une transformation physique qui le rend diffusible. Est-il alors absorbé à cet état, ce qui lui donnerait une place à part dans le tableau des opérations digestives, ou bien, partageant le sort commun à tous les aliments, subirait-il à son tour la réduction en fragments plus simples (acide phosphorique, bases puriques) pour être reconstruit plus loin sous une forme propre à l'espèce considérée? C'est ce que l'on ignore encore. Mais cette seconde hypothèse apparaîtra comme la plus vraisemblable, si l'on considère, d'une part, le pouvoir que possède la muqueuse intestinale de dédoubler les acides nucléiques, et, d'autre part, le rôle éminent que doivent jouer nécessairement les constituants des noyaux cellulaires comme facteurs de la spécificité de l'organisme¹.

¹ Une partie des nucléoprotéides échappe évidemment à l'absorption, et leurs acides nucléiques sont dédoublés par les bactéries des fèces. En effet, les selles contiennent toujours des bases puriques (de 5 à 10 centigrammes en vingt-quatre heures) et la quantité de ces bases est augmentée dans les affections du pancréas (jusqu'à 50 centigrammes) (Schittenhelm). Les fèces contiennent alors beaucoup de noyaux intacts, signe que la clinique a mis à profit (épreuve de Schmidt).

CHAPITRE III

ASSIMILATION

Si les phénomènes d'absorption ne sont pas encore complètement élucidés à l'heure actuelle, il en est bien de même des phénomènes d'assimilation, par lesquels le phosphore ingéré arrive à faire partie constituante de la cellule. On ne connaît encore que quelques côtés de ce vaste problème.

Tout d'abord, quel est le sort des phosphates minéraux ingérés ? Ils sont absorbés, la plupart des auteurs l'admettent, mais sont-ils assimilés ?

On a administré dans un but thérapeutique les phosphates minéraux, pensant, à la suite de Liebig, que l'homme pouvait les assimiler comme la plante. Aujourd'hui, nombre d'auteurs, notamment Gilbert et Posternak (34) en France, prétendent que les phosphates minéraux ne sont pas assimilés et qu'il faut toujours faire ingérer le phosphore, soit simplement alimentaire, soit thérapeutique, sous forme de combinaisons organiques telles que les présentent les aliments. Pour ces auteurs, les phosphates minéraux sont incapables de remplacer les composés phospho-organiques ; ils ne sont jamais assimilables, ne peuvent contribuer directement à la réparation des tissus et sont

éliminés comme des matières étrangères sans prendre aucune part aux échanges nutritifs.

Chery-Lestage, Sanson, Caulet, arrivent aux mêmes conclusions ; que le phosphate de chaux ait été ingéré à l'état de phosphate tricalcique ou à celui de phosphate acide soluble, il ne se fixe pas dans l'économie et s'élimine, soit avec les matières fécales, soit par l'urine. En effet, Heiden, ayant pris douze cochons de lait qu'il divisa en séries aussi identiques que possible, administra pendant cent quarante-trois jours du phosphate de chaux mélangé aux aliments à une moitié de chaque série divisée en deux sous-séries égales, et observa l'autre moitié comme témoin. Le seul résultat paraît avoir été l'augmentation du sel dans les fèces. Cette expérience, comme le fait remarquer Manquat, ne prouverait d'ailleurs nullement l'inutilité du médicament chez l'homme malade, car il se pourrait que des animaux sains n'assimilent pas le phosphate en excès, mais que des malades en déficit conservent ce qui leur manque. Il n'est pas impossible non plus que les enfants utilisent le phosphate de chaux du lait pour le développement du tissu osseux.

Weiske (125) a montré que, en ajoutant du phosphate de chaux aux aliments de vaches laitières, le phosphate n'est pas éliminé par le lait. D'après Caulet, le biphosphate de chaux n'est pas absorbé par l'estomac ; il passe dans l'intestin où il se précipite sous forme de phosphate insoluble et agit comme absorbant. Quant au phosphate insoluble, il se dédouble dans l'estomac en un sel de chaux soluble absorbable (chlorure de calcium, lactate de chaux) et en biphosphate

qui se comporte comme le précédent ; la chaux seule serait donc absorbée.

Cependant on ne saurait conclure avec ces auteurs que le phosphate de chaux médicamenteux n'est pas absorbé. Il ressort en effet d'une expérience de Tereg et Arnold sur des chiens à l'alimentation desquels on ajoutait des phosphates calcaires simples, doubles ou triples, que l'acide phosphorique et la chaux s'éliminaient par l'urine en plus grande quantité qu'avant l'expérience.

Chez l'homme, auquel on administre en même temps du carbonate calcaire et des phosphates, la phosphaturie s'accroît : il se peut donc que le phosphate de chaux ne soit pas assimilé, mais une partie en est sûrement absorbée, puisque l'élimination phosphatique urinaire augmente. Bouchard admet que le phosphate de chaux peut être absorbé à condition d'être donné en quantité minime ; « C'est que, dit-il, dissous dans l'estomac à la faveur de l'acide chlorhydrique, il est immédiatement précipité dans l'intestin et rendu non absorbable ; c'est que la précipitation sera d'autant plus rapide que l'acidité du chyme aura été plus amoindrie par la soustraction d'une plus grande quantité d'acide chlorhydrique. »

En somme, d'après tous ces auteurs, l'absorption des phosphates minéraux par les voies digestives serait possible, mais ne semblerait pas suivie d'assimilation ; seul, le phosphate de chaux en combinaison organique serait assimilable.

En faveur de ces vues, il y a le fait que les réserves phosphorées des œufs des oiseaux et des poissons, du

lait, de l'alimentation des jeunes, sont sous forme de composés organiques. Ce n'est que chez la plante que l'on peut saisir la transformation des phosphates minéraux en composés organiques.

Comme le fait remarquer P. Courmont (15), ces arguments ne sont peut-être pas décisifs. Ils montrent seulement que le phosphore est mieux absorbé surtout par les organismes en voie de formation et sous forme de composés organiques.

« Mais il n'est pas prouvé par là que du phosphore à l'état de combinaison minérale ne puisse pas être absorbé et assimilé, au moins par l'organisme adulte. Notre organisme renfermant des phosphates minéraux même insolubles dans le squelette et d'autres solubles dans le plasma, on ne voit pas pourquoi ces phosphates ne seraient pas directement empruntés aux phosphates inorganiques. »

Enfin, il s'agirait de savoir si vraiment les composés phosphorés organiques d'origine alimentaire ne sont pas transformés par les sucs digestifs pour donner de l'acide phosphorique libre, comme le prétendent Billon et Stassano pour les lécithines, Lœwi pour les nucléines. Bokay et Hasebrock pour les lécithines, London pour les nucléines, croient le contraire. Si cette décomposition existait, l'acide phosphorique libéré serait absorbé et utilisé par les cellules pour reformer la synthèse des composés phospho-organiques. Dastre, à la suite d'études sur le foie, est arrivé à cette conclusion que l'organisme normal pouvait fabriquer des lécithines de toutes pièces. Ranvier est arrivé aux mêmes résultats à l'aide de procédés histologiques. M. le Professeur

Morel, dans le schéma que nous publions page 61, se rallie à ces conclusions.

Beaucoup de physiologistes pensent que les animaux doivent refaire à nouveau, d'une façon complète ou partielle, le travail d'élaboration synthétique accompli par les végétaux. « Que l'animal, dit Morat, puisse réaliser une synthèse au moins partielle des nucléines, c'est ce qui résulte de ce fait que, nourri exclusivement avec du lait qui ne contient guère qu'une para-nucléine, il sait cependant fabriquer de vraies nucléines. Mais ce pouvoir d'élaboration synthétique que possède l'animal semble encore plus grand que ne l'indique l'exemple précédent, car il est aujourd'hui à peu près certain que les molécules complexes fabriquées par le végétal ne sont pas transmises intactes à l'animal, qui se bornerait à les user et à les détruire; mais qu'elles subissent, au contraire, dans leur passage à travers le tube digestif, une dislocation plus ou moins profonde, et qu'après l'absorption, les éléments anatomiques de l'animal doivent, avec ces fragments, reconstruire une molécule plus ou moins semblable à la molécule primitive. Tel est donc vraisemblablement le sort des nucléines et des autres composés organiques phosphorés que l'alimentation introduit dans le tube digestif. »

Où et comment s'accomplit ce travail de reconstitution synthétique? Nous sommes sur ce point réduit à des conjectures. « Le rôle du foie, dit M. le professeur Teissier (114), comme organe de régulation, comme instrument essentiel des phénomènes déshydratants qui vont transformer tous les éléments phosphorés introduits par l'alimentation et qui ont pénétré dans le

système porte à l'état de phosphates minéraux, ne fait aucun doute. Le schéma du professeur Morel en montre bien le mécanisme et la réalité. »

L'analogie, dit Morat, porte aussi à croire que les leucocytes y ont une part, si l'on considère ce qui se passe pour l'arsenic, d'après A. Gautier. Introduit dans l'organisme sous forme de préparation minérale, ce corps, affirme-t il, passe d'abord tout entier dans les globules blancs mononucléaires (particulièrement dans les grands mononucléaires à noyaux irréguliers), cellules spéciales dans lesquelles il faut qu'il soit au préalable transformé, uni sous une forme organique (probablement albuminoïde) avant de pouvoir être utilisé.

L'analogie chimique du phosphore avec l'arsenic, la présence de nucléine dans les leucocytes rendent vraisemblable le rôle attribué à ces derniers (organes lymphoïdes, parois intestinales) dans l'édification synthétique des nucléines animales.

Même à supposer que l'animal doive reprendre cette synthèse à partir de l'acide phosphorique, il est facile de concevoir comment il pourra fournir les molécules latérales destinées à se souder sur cette chaîne centrale ; car il y a tout lieu de supposer, comme on l'a vu dans les mutations du soufre, que les leucocytes savent fabriquer le noyau purique et, par conséquent, *a fortiori*, le noyau pyrimidique. Et, d'autre part, ils trouvent dans le sang les sucres nécessaires. Ces nucléines élaborées par les leucocytes sont-elles ensuite transmises par eux à d'autres éléments cellulaires ? On ne sait. Peut-être ces nucléines sont-elles l'origine des

para-nucléines qui s'accumulent comme réserve alimentaire dans certaines cellules. Cette transformation entraînerait une séparation des bases puriques, qui pourrait être une des origines de l'acide urique ordinaire.

La moindre élimination du phosphore dans la leucémie serait un autre argument en faveur de la synthèse des nucléines par les leucocytes; dans la leucémie caractérisée par une énorme augmentation de ces leucocytes il y a un notable abaissement de l'acide phosphorique minéral éliminé par le rein, tant en valeur absolue que relative à l'azote. Cette diminution, constatée d'abord par Milroy et Malcolm, a été de nouveau vérifiée en 1900 par White et Hopkins. Si donc il n'y a point ailleurs une élimination compensatrice, on n'aperçoit qu'une interprétation possible de ce fait : c'est que l'organisme retient, pour l'édification d'une plus grande quantité de nucléines par le nombre accru des leucocytes, une partie de l'acide phosphorique normalement éliminé.

Quoi qu'il en soit, il semble que les leucocytes apparaissent chaque jour plus nettement dans cette société de cellules qu'est l'organisme, comme une sorte de caste inférieure vouée aux synthèses chimiques dont ils paraissent être, plus encore que les cellules hépatiques, les ouvriers les plus actifs (Sambuc). « Suivant la remarque de Berthelot, la puissance de synthèse chimique est développée surtout chez les êtres inférieurs, dont les leucocytes se rapprochent par leur plasticité morphologique, tandis que, par contre, elle semble s'affaiblir dans les éléments anatomiques des-

tinés à l'exercice des fonctions physiologiques les plus élevées » (Morat).

« Agents migrants, ajoute P. Courmont, porteurs de phosphore, les leucocytes sont peut-être chargés de la répartition et du transport des combinaisons phosphorées ; les cellules plus hautement différenciées des parenchymes n'utiliseraient que le phosphore qui leur est ainsi préparé. »

En somme, la question n'est pas complètement résolue de savoir si les composés organiques phosphorés sont transformés dans le tube digestif en acide phosphorique, et si l'état organique est indispensable à l'absorption et à l'utilisation du phosphore, mais il semble bien pourtant que l'organisme a le pouvoir de fabriquer son phosphore organique en partant du phosphore minéral et en utilisant parallèlement le phosphore organique qui lui est fourni.

CHAPITRE IV

DÉSASSIMILATION

En même temps que ces processus d'assimilation et d'une façon également incessante se produisent les phénomènes de désassimilation qui vont aboutir à l'excrétion. Ils consistent essentiellement en une série de dédoublements. « Des réactions inverses, dit A. Gautier (30), hydratations en général accompagnées de dédoublements, de dépolymérisation, de simplification moléculaire, viennent en une suite inverse commencer la désassimilation, conséquence nécessaire du fonctionnement de la cellule. Ce n'est que postérieurement chez les animaux et même chez les plantes, mais à un degré beaucoup moindre, qu'apparaissent les phénomènes d'oxydation qui vont fournir la majeure partie de l'énergie à la cellule ». Pour les corps phosphorés, on ne peut guère parler que de dédoublements, de simplification, fait remarquer Gouraud (36), puisque le phosphore s'y trouve déjà à l'état d'acide phosphorique; nucléines, lécithines se décomposent de plus en plus pour finir par donner l'acide glycéro-phosphorique puis l'acide phosphorique isolé. Mais les corps qui résultent du dédoublement, les albumines, les glo-

bulines, les acides gras vont, eux, être brûlés par oxydation. Il s'agit là en somme d'une série de réactions chimiques, qui commencent au moment où le corps phosphoré cesse de faire vraiment partie de la cellule, et l'amènent à un état qui permet l'excrétion.

Où se passent ces phénomènes de désassimilation?

Etant donné la richesse des os en phosphates minéraux, on a attribué au squelette l'origine de l'acide phosphorique éliminé.

Weiske (125), pour s'en assurer, soumit à l'analyse les os correspondants de deux chèvres, nourries, pendant une période assez prolongée, l'une d'une façon normale, l'autre avec du fourrage pauvre en phosphore. Il ne trouva aucune différence sensible dans la teneur de ces os en ce métalloïde. Il en conclut que le squelette, du moins chez l'animal adulte, ne prend aucune part dans la désassimilation phosphorée.

Forster (23) aborda la question d'un autre côté. En cherchant à interpréter les nombres qu'il avait obtenus dans ses expériences de nutrition avec de la viande macérée, il remarqua que tout au plus un tiers de l'acide phosphorique perdu par un de ses chiens aurait pu provenir du tissu musculaire et du sang, vu la quantité faible d'azote excrété en même temps. Les deux tiers restants (environ 20 grammes) ne pourraient, d'après lui, avoir d'autre origine que le tissu osseux.

Tel n'est pas l'avis de Zuelzer (128): « Si l'interprétation de Forster était exacte, dit-il, on devrait constater, dans les excréta des animaux étudiés, des quantités considérables de chaux. » L'acide phosphorique se trouve,

en effet, dans les os sous forme de phosphates tricalciques et à l'acide éliminé devrait correspondre une excrétion parallèle de la base.

Or, ni dans l'urine de la chèvre de Weiske, ni dans celle des chiens de Forster, on n'observa de quantités anormales de chaux.

C'est pourquoi Zuelzer tend à admettre que l'acide phosphorique, dans les expériences précitées, provenait des échanges dans les parties molles.

La question en était là, lorsque Munk (80) la soumit, en 1893, à propos de ses recherches sur deux hommes en inanition, à une nouvelle discussion et arriva à cette conclusion, qu'une partie de l'acide phosphorique éliminé par l'organisme en inanition provient du squelette.

Gilbert et Posternack (34), s'élèvent contre cette manière de voir et estiment, au contraire, avec Zuelzer, que « le lieu de la désassimilation du phosphore est principalement, sinon exclusivement, dans les parties molles de l'organisme ».

Telle est l'opinion qui tend à prévaloir aujourd'hui, tout au moins pour l'organisme normal. Dans les maladies, dans la tuberculose en particulier, la déperdition en phosphore et en chaux porterait, d'après les recherches de Sarvonat et Rebattu (98), presque exclusivement sur le squelette et d'une façon notablement réduite sur les parties molles.

CHAPITRE V

EXCRÉTION

L'élimination de l'acide phosphorique est un acte physiologique constant, puisqu'il est « le résultat nécessaire de phénomènes eux-mêmes constants : l'alimentation et les mouvements de désassimilation dont tous les tissus de notre organisme sont le siège » (Teissier).

Cette élimination se fait surtout par l'urine ; mais le rein n'est pas le seul organe excréteur. Il en est d'autres susceptibles de rejeter le phosphore hors de l'économie. C'est ainsi qu'il faut accorder cette aptitude à la paroi intestinale car il s'élimine du phosphore avec les fèces aussi bien qu'avec l'urine.

Toutes les autres sécrétions, sueur, salive, lait, liquide spermatique, contiennent aussi de l'acide phosphorique.

La *sécrétion spermatique* est parmi ces portes de sortie secondaires une des plus intéressantes. En effet, non seulement la tête du spermatozoïde est formée de nucléine, c'est-à-dire de matière phosphorée, mais encore de protagon et de lécithine. De plus, le liquide dans lequel il nage contient des phosphates de fer, de potassium, de sodium et de magnésium.

Dans la *salive* on trouve l'acide phosphorique combiné aux bases alcalines et terreuses. C'est ainsi que, d'après Jacobowisch, on trouve pour 100 parties de salive :

Phosphates alcalins	2,49
Phosphates terreux	0,10

D'après Schottin, la *sueur* ne contiendrait que quelques traces de phosphate de soude et 0,39 pour 100 de phosphate terreux.

Le *lait* renferme le phosphore éliminé sous des états chimiques multiples, depuis la forme simple d'acide phosphorique, terme ultime de la désagrégation des molécules phosphorées jusqu'à la forme complexe des nucléines.

D'après Siegfried et Stoklasa, le phosphore entrerait dans le lait de femme à l'état minéral pour 15 pour 100 et à l'état organique pour 85 pour 100. Dans le lait de vache, il n'y aurait que 50 pour 100 de phosphore organique, et moins encore, 41 pour 100, dans le lait de chèvre d'après Paton, Dunlop et Aitchinson (89). Le phosphore organique du lait est en majeure partie, comme on l'a vu, à l'état de paranucléine et aussi de lécithine. La proportion de lécithine par rapport aux matières albuminoïdes est plus forte, d'après Burow (10) dans le lait de femme que dans celui des animaux, ce qui tient peut-être aux besoins plus grands du nourrisson humain pour le développement du cerveau.

Les voies d'élimination du phosphore sont donc multiples; mais les deux plus importantes et les seules intéressantes en clinique sont certainement la voie

rénale et la voie intestinale que nous allons maintenant étudier en détail.

I. -- ÉLIMINATION DU PHOSPHORE PAR LES FÈCES

Le phosphore s'élimine avec les fèces aussi bien qu'avec l'urine ; et il semble même qu'il y ait entre ces deux modes d'élimination un certain balancement compensateur, qui leur permet de se suppléer mutuellement, au moins d'une façon partielle. Déjà certains chimistes, notamment Emery et Kilgore, Jordan, Paton, Dunlop et Aitchinson, avaient remarqué que, surtout chez les herbivores, une partie seulement du phosphore des aliments était éliminée par l'urine et le reste par les fèces. Mais on pouvait se demander si cette dernière portion n'était pas un résidu de la digestion, qui aurait traversé sans être absorbé toute la longueur du tube digestif. Sans doute Voit avait constaté l'existence de phosphates même dans les fèces d'un chien à jeun ; mais la preuve décisive d'une élimination phosphorée par la voie intestinale ne pouvait être donnée qu'à la condition d'introduire ce corps dans l'organisme par des voies autres que la voie digestive.

C'est ce que firent Paton, Dunlop et Aitchinson par des injections hypodermiques de phosphate disodique, Falk par des injections intraveineuses du même sel. Ils constatèrent des résultats semblables à ceux que donne l'ingestion stomacale des phosphates ou des glycérophosphates. Chez les *carnivores*, l'élimination phosphatée se faisait à la fois par les urines et par les fèces,

tandis que chez les *herbivores* elle était exclusivement intestinale.

Chez l'homme, dont l'alimentation est généralement mixte, l'élimination du phosphore se partage normalement entre les voies rénale et intestinale.

Mais dans quelles proportions ? Les chiffres fournis par les auteurs qui se sont occupés de la question sont différents.

Paquelin et Jolly (87) ayant recueilli les excréments humains desséchés, sur les talus des fortifications de Paris, avaient donné comme taux des éliminations pour 100 grammes de matières sèches :

Acide phosphorique combiné à la soude et à la potasse	0,010
Acide phosphorique combiné à la chaux. . .	1,590
Acide phosphorique combiné à la magnésie. .	0,150
Acide phosphorique combiné au fer . . .	0,000

Il est vraisemblable, comme le fait remarquer le professeur Teissier dans son rapport, que l'élimination sensiblement élevée du phosphate de chaux relevait d'une alimentation riche en matières végétales, en pain, en féculents.

V. Haxthausen (44), qui a fait des recherches sur ce sujet, a trouvé, après avoir épuisé les excréments par l'acide azotique étendu sans incinération préalable, les chiffres suivants: pour vingt-quatre heures, moyenne (de 17 observations) 0 gr. 666, maximum 1 gr. 080, minimum 0 gr. 270. Il serait donc excrété par l'urine quatre ou cinq fois plus d'acide phosphorique que par les excréments.

Bertram donne les répartitions suivantes de l'acide phosphorique entre l'urine et les excréments chez le carnivore, chez l'homme omnivore et chez l'herbivore.

	Sur 100 parties de $P^3 O^5$ ingérées, on en trouve :	
	Dans l'urine	Dans les fèces
Chez le chien (nourri à la viande)	92	8
Chez l'homme.	60-75,8	27-39
Chez l'herbivore	0,4-1,7	81-101

A l'instigation de M. le professeur Teissier, M. Rey a fait, sous la haute direction de M. le professeur Morel, des recherches très intéressantes sur cette question de l'élimination du phosphore par les fèces, recherches qui seront publiées prochainement dans un travail inaugural. D'après ses dosages très rigoureux, faits sur près de vingt sujets, dans des conditions de vie fort différentes, le chiffre d'élimination moyenne de l'acide phosphorique intestinal a varié de 0 gr. 65 à 1 gr. 61. Si l'on considère que le taux des éliminations quotidiennes phosphorées, comme nous le verrons plus loin, est de 2 gr. 50 environ de $P^2 O^5$ par vingt-quatre heures, on voit que l'élimination du phosphore intestinal ne dépasse pas un tiers du phosphore urinaire, les cas de gravelle phosphatique intestinale étant, bien entendu, mis à part. Et ce chiffre, dit M. le professeur Teissier, nous permet de réduire à sa juste valeur l'opinion des auteurs qui prétendent qu'il est tout à fait indispensable de faire la détermination précise des éliminations intestinales pour apprécier avec quelque chance d'exactitude le chiffre du déchet quotidien en principes phosphorés.

II. — ÉLIMINATION DU PHOSPHORE PAR LES URINES

Dans l'urine, au contraire de ce qu'on voit dans le lait, c'est l'acide phosphorique minéral qui domine de beaucoup. Il existe encore une petite part de phosphore organique qu'on appelle quelquefois le phosphore incomplètement oxydé.

Nous allons envisager en détail ces deux états chimiques de l'élimination urinaire du phosphore.

A. — Phosphore minéral.

1° *Variétés chimiques.* — Les phosphates minéraux existent dans l'urine à l'état de phosphate acide de soude ou de potasse représentant les deux tiers de la masse totale éliminée; les phosphates alcalino-terreux (phosphate de chaux et de magnésie) représentent le tiers de celle-ci.

2° *Quantité d'acide phosphorique éliminé.* — Quant au chiffre d'acide phosphorique éliminé par les reins d'un homme adulte, dans les vingt-quatre heures, il a été diversement apprécié par les divers chimistes qui se sont occupés de la question.

Winter.	.	fixe à 4 gr. 5	l'élimination de P^2O^5 par 24 h.	
Parkes.	.	— 3,22	—	—
Naxthausen	—	3,11, à 5,38	—	—
Breed . .	—	3,7	—	—
Neubauer .	—	2	—	—
Bouchard .	—	3,25	—	—
Hardy . .	—	3,1 à 5,2	—	—
A. Gautier	—	1,45 à 3,22	—	—

Harley . .	fixe à	3,22	l'élimination de P^2O^5 par 24 h.		
Yvon . .	—	1 à 3 gr.	—	—	
Jolly . .	—	3,25	—	—	
Gouraud .	—	2,5 à 3 gr.	—	—	
Teissier .	—	2 à 3 gr.	—	—	

Comme on le voit, les chiffres sont loin d'être concordants. Et pourtant l'élimination du phosphore par les urines est sensiblement constante. Nous avons nous-même dosé le phosphore total d'un certain nombre de sujets sains dans différentes conditions d'âge et de vie et nous sommes arrivé à constater que l'élimination quotidienne du phosphore représente une sorte de constante très remarquable; mais pour mettre le fait en lumière, il importe de ne plus se contenter de noter le chiffre total des éliminations du nyctémère, il faut avoir soin de rapporter ces éliminations au poids du sujet.

C'est ainsi que nous sommes arrivé à constater que l'homme adulte élimine en moyenne par vingt-quatre heures, par kilogramme de son poids, de 28 à 33 milligrammes de P^2O^5 , abstraction faite de l'alimentation suivie.

Le tableau suivant en donne quelques exemples.

Observations	Age	Poids	P^2O^5 par 24 heures	Par kil. de poids
1° M. S. . .	25 ans	86	2,85 =	0 milligr. 033
2° Br. . . .	26 —	79	2,51 =	0 — 031
3° Ant. . . .	29 —	52	1,57 =	0 — 030
4° M ^{me} G. . .	49 —	79	2,29 =	0 — 028
5° A. T. . . .	16 —	55	1,61 =	0 — 029

Ces chiffres, bien entendu, ne sont valables que pour

l'adulte. Nous n'avons pas eu l'occasion de poursuivre les mêmes recherches chez l'enfant.

Il semble donc bien qu'il faille admettre comme taux moyen d'élimination phosphorée le chiffre de 30 milligrammes d'acide phosphorique anhydre par kilogramme du poids du corps; ce chiffre est d'autant plus intéressant à signaler qu'il répond à peu près à celui qu'avait autrefois enregistré A. Robin, à celui que Maurel a constaté sur lui-même et que Gilbert et Posternack ont donné comme représentant le taux d'élimination physiologique du phosphore.

3° *Causes pouvant faire varier la quantité d'acide phosphorique éliminé.* — Des causes multiples peuvent cependant faire varier ce chiffre d'élimination.

Tout d'abord *l'alimentation*. Les recherches de Lehmann, Bouchard et surtout de M. le professeur Teissier (113) ont montré que le régime exclusivement carné pouvait faire monter dès le lendemain jusqu'à 7 grammes *pro die* le chiffre de l'élimination d'acide phosphorique.

Depuis, Munk et de nombreux autres observateurs sont arrivés aux mêmes conclusions. « Mais, fait remarquer M. Teissier (114), ces cas exceptionnels mis à part — régime carné presque exclusif, qui augmente les phosphates urinaires (phosphates acides de soude et de potasse), régime végétal abondant qui influence l'élimination des phosphates terreux intestinaux — on peut dire que l'alimentation commune n'influence que modérément la moyenne des éliminations phosphatées de l'urine. » La preuve en est dans les chiffres sensiblement constants que nous avons

trouvés en dosant le phosphore total de plusieurs sujets ayant une alimentation différente.

Si l'alimentation peut influencer sur la quantité d'acide phosphorique éliminé, on a observé aussi que la désassimilation phosphorée continue, régulière et constante, après suppression de toute alimentation solide.

Le jeûneur professionnel Succi, étudié par Luciani, a perdu par ses urines, en trente jours d'abstention complète de tout aliment, 36 grammes d'acide phosphorique. Le jeûneur Cetti, surveillé par Munk (80), a rejeté, en dix jours de régime exclusivement aqueux, 24 gr. 72 d'acide phosphorique ; son émule Breithaupt, en six jours, 12 gr. 82. Keller, dans une expérience personnelle, en a dosé 8 gr. 7 dans ses urines de quatre jours d'inanition absolue. Enfin, Maurel a pu constater sur lui-même une perte de 1 gramme de P^2O^5 , alors qu'il se trouvait en état d'alimentation tout à fait insuffisante.

Les animaux du laboratoire, privés d'aliments, se comportent de même. Dans l'expérience classique de Bidder et Schmidt (6), une chatte de 2.464 grammes a éliminé, en dix-huit jours, 3 gr. 692 d'acide phosphorique ; un chien de Zuelzer de 7 kilogrammes en a perdu, en dix jours, 5 gr. 1 ; trois lapins de Schulz et Mainzer (104), respectivement 3 gr. 37, 3 gr. 11, et 3 gr. 64.

L'élimination du phosphore n'est donc pas seulement fonction du phosphore introduit par les aliments, elle dépend pour la plus grande part des mouvements de désassimilation, dont notre organisme est le siège.

D'autres causes ont une influence sur la quantité de phosphore éliminé. L'âge et le sexe sont dans ce cas. Chez le tout jeune enfant, on trouve à peine des traces de phosphore ; sans doute, il utilise pour l'accroissement de son squelette et la constitution de ses tissus les sels phosphatés que l'alimentation fait pénétrer dans son organisme, et, d'autre part, son activité n'est pas assez considérable pour donner beaucoup de déchets. Le contraire existe chez le vieillard, dont l'assimilation se fait mal et chez lequel les phénomènes de dénutrition prédominent. Il faut remarquer aussi que le vieillard mange peu ; c'est probablement pour cette raison que les phosphates sont moins abondants dans les urines des femmes que dans celles des hommes.

L'activité cérébrale, le travail musculaire ont été aussi étudiés dans leur rapport avec le chiffre de l'élimination de l'acide phosphorique. Mossler (77), Wood (127), Hammond (41), Byasson (11) et surtout Mairé (70) se sont occupés de cette question. Mais leurs résultats sont opposés. Tandis que Mossler, Hammond, Byasson veulent que le travail intellectuel augmente le rendement de l'acide phosphorique, Wood, au contraire, pense que la mise en activité du système nerveux diminue le chiffre de l'acide phosphorique émis par les urines.

Preysz, s'étant entouré de toutes les précautions nécessaires, nota chez l'étudiant Olsavszky, pendant un jour de travail cérébral intense, une élimination de 2 gr. 42 d'acide phosphorique, la moyenne d'acide phosphorique excrété dans une période préliminaire ayant été de 2 gr. 45.

Von Dann constata, après une partie d'échecs qui dura six heures, une diminution de l'acide phosphorique dans les urines émises pendant le jeu.

Mairet, qui semble s'être mis dans les conditions les plus rigoureuses permettant de tirer de légitimes conclusions, estime que le travail intellectuel augmente l'élimination de l'acide phosphorique uni aux terres ; il diminue l'élimination de l'acide phosphorique uni aux alcalins, et il diminue le plus généralement le chiffre de l'acide phosphorique total.

Il n'en serait pas ainsi pour ce qui regarde les effets produits par le travail musculaire. Ce dernier, d'après Mairet, augmenterait l'acide phosphorique éliminé dans vingt-quatre heures et cette augmentation porterait uniquement sur l'acide phosphorique uni aux alcalis. Dans la majorité des cas, le chiffre de l'acide phosphorique uni aux terres reste fixe ; parfois il serait légèrement diminué.

Le travail cérébral ne paraît donc pas influencer sensiblement la désassimilation de l'acide phosphorique. Le travail musculaire, par contre, semble avoir une action plus nette.

4° *Variations journalières.* — La quantité de phosphore éliminé varie aussi suivant les différents moments de la journée. C'est un fait que tous les auteurs ont constaté. Et si cette question des variations diurnes de l'élimination du phosphore a donné lieu à de nombreuses discussions, les résultats sont loin d'être concordants.

Sick (105) admet que l'élimination est aussi importante dans la nuit que le jour. Breed (9) croit, au con-

traire, que l'élimination nocturne est inférieure d'un cinquième environ à celle du jour.

Winter (126), Mosler (77), Vogel (123), Haxthausen (44), Engelmann (21), Zulzer arrivent à des conclusions analogues. Il en est de même de Beaunis (5). Par contre, Kaupp (51) et surtout Mendel (75) trouvent que l'élimination se fait surtout la nuit, surtout si on la rapporte à l'heure. Mairet a serré le problème de plus près. Pour lui, l'élimination horaire est plus élevée durant la nuit, mais comme les heures du sommeil sont moins nombreuses que les heures de la veille, l'élimination totale est moindre durant la nuit.

Raeske (93), qui a étudié dans sa thèse inaugurale l'élimination journalière des phosphates, donne les chiffres suivants constatés sur lui-même en recueillant les urines toutes les deux heures, de 8 heures du matin à 11 heures du soir, et prenant un petit déjeuner à 8 heures, un déjeuner à 1 h. $\frac{3}{4}$ et un souper à 8 heures :

7 à 9 heures	0,152
9 à 11 —	0,225
11 à 1 —	0,138
1 à 3 —	0,262
3 à 5 —	0,309
5 à 7 —	0,224
7 à 9 —	0,254
9 à 11 —	0,247
11 à 7 —	0,739

Les repas seraient donc suivis d'augmentation parfois assez prolongée. En outre, l'activité du jour entretiendrait un taux plus élevé que le repos de la nuit.

Pour 2 heures de jour. . . .	0,215
Pour 2 — de nuit. . . .	0,184

En somme, les résultats obtenus ont été des plus contradictoires; cela tient peut-être à ce que la plupart des auteurs n'ont pas exactement spécifié ce qu'ils appelaient « veille et sommeil, nuit et jour », quelle était la durée de ces diverses périodes, quels étaient le moment des repas, l'état des sujets.

Il nous a semblé intéressant, avec le Dr Sarvonat, de préciser les variations de cette élimination. Pour cela nous nous sommes adressés à des sujets sains de la ville (étudiants, garçons de laboratoire). Les urines de vingt-quatre heures étaient recueillies en quatre fractions, dans chacune desquelles nous avons dosé le phosphore par la méthode de Neumann, indiquée par le professeur Morel dans son *Précis de technique chimique*¹.

Dans nos expériences, nous avons divisé le nyctémère en fractions inégales suivant le rythme des repas; mais nous avons ensuite calculé l'élimination horaire de l'acide phosphorique, ce qui rend tous nos résultats comparables entre eux.

Les repas se placent à midi et à 7 heures. Ce sont ces moments qui ont limité les périodes pour la récolte des urines.

¹ 10 centimètres cubes d'urine sont minéralisés par le mélange azoto-sulfurique de Neumann. Dans la solution, le phosphore est précipité à l'état de phospho-molybdate d'ammoniaque. Ce précipité est recueilli, lavé, dissous, dans la solution de soude normale, dont on note le volume. On chasse l'ammoniaque par ébullition et on titre l'excès de soude par l'acide chlorhydrique et la phtaléine. Chaque centimètre cube de soude fixé correspond à 0 gr. 002536 de P²O⁵.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

Variations nyctémérales de l'élimination urinaire de l'acide phosphorique à l'état physiologique.

Elimination en centigrammes et par heure de :

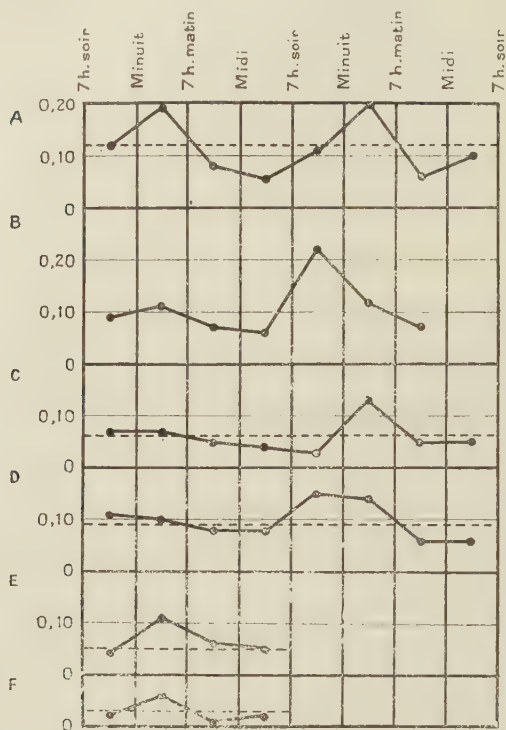
	7 h. du soir à minuit	Minuit à 7 h. du matin	7 h. du matin à midi	Midi à 7 h. du soir
	—	—	—	—
A., 24 ans, 85 kg. . {	0,12	0,19	0,08	0,05
	0,11	0,20	0,06	0,10
B., 22 ans, 79 kg. . {	0,09	0,11	0,07	0,06
	0,22	0,12	0,07	—
C., 24 ans, 51 kg. . {	0,07	0,07	0,05	0,04
	0,03	0,13	0,05	0,05
D., 46 ans, 79 kg. 7. {	0,11	0,10	0,08	0,08
	0,15	0,14	0,06	0,06
E., 17 ans, 55 kg. 5.	0,04	0,11	0,06	0,05
F., 24 ans, 57 kg. .	0,02	0,06	0,01	0,02
MOYENNE. . .	0,096	0,127	0,059	0,053

Elimination en centièmes de milligramme par heure
et par kilogramme du poids corporel, de :

	7 h. du soir à minuit	Minuit à 7 h. du matin	7 h. du matin à midi	Midi à 7 h. du soir
	—	—	—	—
A., 24 ans, 85 kg. . {	1,41	2	0,94	0,64
	1,28	2,35	0,70	1,17
B., 22 ans, 79 kg. . {	1,13	1,39	0,88	0,76
	2,78	1,52	0,88	—
C., 24 ans, 51 kg. . {	1,36	1,36	0,98	0,78
	0,58	2,55	0,98	0,98
D., 46 ans, 79 kg. 7. {	1,39	1,26	1,01	1,01
	1,89	1,76	0,76	0,76
E., 17 ans, 55 kg. 5.	0,72	2,00	1,08	0,90
F., 24 ans, 57 kg. .	0,34	1,02	0,17	0,34
MOYENNE. . .	1,28	1,72	0,83	0,73

Ces variations sont encore plus frappantes quand on les met sous forme de graphique. (Le trait pointillé

représente l'élimination moyenne par heure durant le laps de temps considéré.)



Il résulte nettement de l'examen de ces chiffres et de ces tracés que, chez les sujets sains, l'élimination phosphorée présente son maximum dans la nuit et plus spécialement dans la moitié de celle-ci.

5° *Rapports de l'acide phosphorique éliminé à l'urée, à la chaux.* — Mais il ne suffit pas de connaître le chiffre des phosphates éliminés dans les vingt-quatre heures et leurs variations nyctémérales. Depuis les travaux d'A. Robin les coefficients urinaires sont entrés dans la pratique.

Le plus important, au point de vue qui nous occupe, est le rapport de l'acide phosphorique à l'azote total : il est de 18 à 20 pour 100 d'après la plupart des auteurs ; à l'état normal, pour 100 parties d'azote mobilisé, il doit y avoir 18 à 20 parties d'acide phosphorique éliminé. Le calcul de ce coefficient a malheureusement l'inconvénient d'exiger des manipulations un peu longues pour les besoins de la clinique. Aussi utilise-t-on de préférence le coefficient de l'acide phosphorique à l'azote de l'urée $\frac{\text{Ph}}{\text{Az U}}$ qui est égal à 8 ou 11 pour 100. Les variations des deux coefficients sont suffisamment parallèles, pour qu'on puisse substituer l'un à l'autre.

Les variations dans les proportions de l'acide phosphorique et de l'urée sont d'autant plus intéressantes à noter, que, d'une façon générale, l'élimination du phosphore et de l'urée sont habituellement parallèles, ce qui fait penser à M. le professeur Teissier que, « comme l'urée, les phosphates s'éliminent au niveau des épithéliums des tubuli — ce qui semble bien confirmer aussi la diminution du phosphore urinaire chez certains malades, à rein pourtant perméable, et chez lesquels une polyurie commandée par une hypertension marquée empêche les chlorures en excès de subir la loi des échanges, suivant la doctrine de Koranyi ».

Ce parallélisme dans l'élimination de l'urée et des sels phosphatés est manifeste dans les courbes de la page 70¹. La rupture de ce parallélisme en faveur

¹ Ces courbes ont été publiées dans le rapport (114) de M. le Professeur Teissier qui a bien voulu nous autoriser à les reproduire.

d'une élimination phosphorée prépondérante est la confirmation de la phosphaturie réelle préalablement attestée par le coefficient d'élimination.

Dans ces dernières années, les auteurs allemands ont insisté plus particulièrement sur l'intérêt du rapport de l'acide phosphorique à la chaux, $\frac{P^2O^5}{Ca}$, ce rapport étant, en quelque sorte, indispensable pour délimiter les cas de fausse phosphaturie des cas de phosphaturie réelle.

Tandis qu'à l'état normal la chaux ne représente que le douzième de l'acide phosphorique éliminé, si la chaux, au lieu du douzième, arrive à représenter le huitième, le cinquième, voire même le quart des déperditions phosphatées, il ne s'agit plus de phosphaturie réelle, mais de fausse phosphaturie accompagnée généralement de lactescence urinaire, celle-ci tenant à la précipitation spontanée des sels calciques sous l'influence de l'alcalescence du milieu urinaire.

B. — Phosphore organique.

Il s'élimine aussi par les urines du phosphore sous *forme organique* qu'on appelle encore quelquefois phosphore incomplètement oxydé.

Il paraît être surtout à l'état d'acide glycéro-phosphorique ainsi que l'a montré le professeur R. Lépine; peut-être en existe-t-il aussi des traces sous forme de nucléines. Rockwood (95) croit en avoir isolé de l'acide phosphocarnique mais, pour déceler ce dernier acide, il a dû évaporer 200 litres d'urine.

Le phosphore organique existerait en très faible quantité dans l'urine d'après R. Lépine, Eymonet et Aubert (62) et ne dépasserait pas 15 milligrammes par litre. Micheli et Serono ne l'évaluent guère qu'à 4 à 8 milligrammes. Par contre, Ceconi a constaté qu'il pouvait atteindre jusqu'à 26 milligrammes et Douglas-Symmers (19) prétend qu'il peut former de 25 à 50 pour 100 du phosphore total et que, par conséquent, le dosage du phosphore minéral seul est insuffisant.

Quelle est l'origine de ce phosphore organique ?

Beaucoup d'hypothèses ont été émises. Keller, Lœwi, Gulide, Mandel et Vertel estiment qu'il provient de la désassimilation des tissus et que l'alimentation ne jouerait aucun rôle dans sa production.

Nous avons, avec le D^r Sarvonat, essayé d'apporter notre contribution à la solution du problème et avons dosé le phosphore incomplètement oxydé¹ chez quelques sujets normaux et pathologiques, soumis préalablement pendant trois jours au régime lacté absolu, puis nourris avec des cervelles et des ris de veau.

Avec le régime lacté, nous avons vu le phosphore

¹ Nous avons procédé de la façon suivante : 500 centimètres cubes d'urine sont additionnés de 500 centimètres cubes de mixture magnésienne. Après vingt-quatre heures de repos, le liquide est filtré, puis évaporé à siccité; le résidu est alors minéralisé par le mélange azoto-sulfurique de Neumann. Dans la solution, le phosphore est précipité à l'état de phospho-molhybdate d'ammoniaque. Ce précipité est recueilli, lavé, dissous dans la solution de soude normale, dont on note le volume. On chasse l'ammoniaque par ébullition et on titre l'excès de soude par l'acide chlorhydrique et la phtaléine. Chaque centimètre cube de soude fixée correspond à 0 gr. 002536 de P^2O^5 .

organique osciller entre 1 et 2 pour 100 ; chez un seul sujet il a atteint 5 pour 100.

Chez ceux soumis au régime indiqué plus haut, nous avons constaté une augmentation sensible du phosphore organique, l'acide phosphorique minéral restant à peu près fixe.

Chez d'autres sujets soumis *depuis longtemps* au régime lacto-végétarien exempt de purine, nous avons constaté, d'une façon très nette, que le phosphore organique avait complètement disparu. L'ingestion d'1 gramme d'ovo-lécithine n'a amené aucune modification de ce phosphore organique.

Ce sont là des faits dont nous ne pouvons tirer aucune conclusion. Des recherches plus nombreuses sont nécessaires. Nous les signalons seulement à ceux qui seraient tentés de reprendre le problème.

Peut-être faut-il chercher du côté des nucléines et de leurs produits de désassimilation l'origine du phosphore incomplètement oxydé. En tout cas, si l'on réfléchit que les actions d'où peut résulter ce corps sont soit des processus d'hydrolyse, soit des processus de condensation ; si l'on tient compte de ce fait, que le professeur R. Lépine avait mis en évidence dès 1882, que l'atrophie jaune aiguë du foie est la seule affection qui fasse monter sensiblement le taux du phosphore organique et que, comme l'a montré Zuelzer, on trouve une grosse augmentation du phosphore organique chez les sujets soumis à l'anesthésie chloroformique ; enfin, si l'on prend en considération que l'organe hépatique est actuellement regardé comme le siège le plus intense des processus de condensation et

de dédoublement, on est immédiatement amené à voir en lui l'origine probable de cette variété de phosphore.

CONCLUSION. CYCLE DU PHOSPHORE DANS L'ORGANISME

Comme conclusion à tout ce qui précède, il semble que nous sommes maintenant suffisamment documenté pour nous faire du cycle du phosphore dans l'organisme une idée au moins approximative.

Ce cycle est complexe. Depuis la porte d'entrée digestive jusqu'aux divers émonctoires dont nous avons déterminé la part respective, les composés phosphorés subissent dans l'organisme des transformations multiples. La connaissance que nous en avons est peut-être encore incomplète, mais les données de la science actuelle sont cependant suffisantes pour nous permettre de schématiser le cycle du phosphore dans l'organisme. C'est ce qu'a fait M. le professeur Morel dans un ingénieux graphique destiné au rapport de M. le professeur Teissier et qu'il a bien voulu nous autoriser à reproduire ici.

On peut y suivre avec une remarquable netteté toutes les transformations du phosphore. Introduites par l'alimentation dans les voies digestives, les combinaisons phosphorées (phosphates minéraux, graisses phosphorées, acides phospho-glycériques, nucléines, etc.) y subissent un travail d'*hydratation* qui les transforme en phosphates minéraux, forme sous laquelle elles sont exclusivement absorbées, d'après M. le professeur Morel. Puis l'acide phosphorique, lié seulement aux ions minéraux, est introduit dans la

circulation, et parvient jusqu'aux *organes synthétiques* (le foie en première ligne), qui, par un travail inverse de déshydratation s'exerçant entre les phosphates minéraux arrivés par voie sanguine et certains radicaux organiques, vont donner naissance à des combinaisons nouvelles, les lécithines, les nucléoprotéines, l'acide phospho-glycérique, destinées à aller dans les différents tissus et viscères remplacer les déchets de la vie cellulaire. Mais ces nouvelles combinaisons phosphorées devront être modifiées et subir elles-mêmes un nouveau travail d'*hydrolyse* et se transformer à leur tour en phosphates minéraux, dont la majeure partie sera éliminée par les urines, une moins importante par l'intestin, une plus faible encore étant reprise par la circulation pour recommencer le cycle compliqué que nous venons de résumer.

Une très faible proportion du phosphore organique circulant dans l'économie passera dans l'urine sans subir la dernière phase des mutations hydrolytiques (Teissier).

CHAPITRE VI

APPLICATION AU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES VRAIES ET DES FAUSSES PHOSPHATURIES

Nous avons vu dans les chapitres précédents quels sont les caractères de l'élimination normale du phosphore. Il importe maintenant d'en tirer des applications cliniques, de montrer comment la déviation du type des éliminations normales traduit des troubles plus ou moins profonds de la nutrition générale et du métabolisme de tous les principes de l'organisme, car il n'y a pas, dans un être vivant, de fonctions séparées.

L'*élimination normale* est caractérisée par :

1° *Son chiffre*, qui est de 30 milligrammes environ d'acide phosphorique anhydre par kilogramme du poids du corps (exactement de 28 à 33 milligrammes, d'après la série de dosages que nous avons pratiqués) ;

2° Par le parallélisme de l'élimination azotée et phosphorée ;

3° *Par sa courbe nyctémérale* avec le maximum d'excrétion très net pendant la nuit.

Un second maximum d'élimination s'observe encore au milieu du jour, mais il est loin d'atteindre l'importance de cette élimination en flèche existant dans la première partie de la nuit. La courbe V, que nous

reproduisons page 72, peut être considérée comme une courbe schématique, le sujet qui l'a fournie présentant des coefficients absolument normaux, un fonctionnement rénal physiologique et une perméabilité glomérulaire parfaite¹.

4° Par ses rapports constants avec l'urée et la chaux éliminées, qui sont respectivement d'un dixième et d'un douzième.

Il faudra donc envisager la phosphaturie à ces trois points de vue, pour pouvoir en établir la sémiotique, et nous voudrions montrer comment l'étude de ces divers caractères a amené M. le professeur Teissier à faire régner l'ordre et la clarté dans le groupe si confus des phosphaturies.

Il importe en effet de distinguer parmi elles les vraies phosphaturies et les phosphaturies apparentes :

1° *Les vraies phosphaturies* sont « celles qui comportent une exagération sensible du taux d'élimination des phosphates dans le nyctémère, et traduisent en conséquence une désassimilation passagère ou durable des éléments minéraux de l'organisme, ou bien encore un défaut d'utilisation de la *ration de rénovation* quotidiennement introduite dans l'économie ». (Teissier.)

Une élimination de P^2O^5 par l'urine, *supérieure à 50 milligrammes* par kilogramme de poids corporel,

¹ La courbe du chlore a une indépendance assez curieuse. « Celane nous étonne qu'à demi, dit M. le professeur Teissier, le chlore ayant son point de filtration au niveau du glomérule et celle-ci étant subordonnée surtout aux variations de la pression artérielle, laquelle est en général maxima au milieu du jour, sous l'influence de l'exercice, du travail et de la digestion du repas principal. »

représente ces déperditions anormales et est une des caractéristiques de cette phosphaturie vraie.

D'autre part, les déperditions phosphorées y sont indépendantes des déperditions azotées qui, normalement, leur sont parallèles; en d'autres termes, la déperdition du phosphore urinaire vraiment caractéristique de la phosphaturie est maxima par rapport à l'élimination de l'azote, aussi bien que vis-à-vis de la teneur de l'urine en chaux, ce qui peut se traduire par

les formules suivantes : $\frac{P^2O^5}{Az} >$

et $\frac{Ca}{P^2O^5} < .$

D'autre part, dans la phosphaturie vraie, la courbe d'élimination quotidienne conserve ses caractères physiologiques avec son *maximum d'élimination nocturne* qui, de son taux moyen de 96 centièmes de milligramme de P^2O^5 par heure et par kilogramme, pourra s'élever à 200 centièmes de milligramme et même 250 centièmes de milligramme.

En somme, la phosphaturie vraie et continue ne modifie pas le sens des éliminations : *elle ne fait qu'exagérer les caractères de la courbe d'élimination normale.*

La courbe VI est une courbe typique de phosphaturie vraie. Elle résume les caractères des éliminations urinaires d'une jeune femme en voie de se tuberculiser, c'est-à-dire certainement phosphaturique au sens vraiment scientifique du mot, avec un quotient de déperdition phosphorée de 52 milligrammes par kilogramme

de son poids et une augmentation du rapport $\frac{P^2 O^5}{urée} = \frac{1}{6,9}$ au lieu de $\frac{1}{10}$ normalement.

Cette courbe se superpose presque sur la courbe V que nous avons considérée comme physiologique.

Quant à la courbe II, où l'acide phosphorique est éliminé d'une façon excessive — 60 milligrammes par kilogramme, soit 3 gr. 50 de $P^2 O^5$, pour un poids corporel de 52 kilogrammes — avec une légère augmentation du rapport de l'acide phosphorique à l'urée $= \frac{1}{7,5}$, la courbe d'élimination est absolument normale. Les deux maxima méso-nocturne et méso-diurne y sont, comme dans la courbe normale, de toute évidence, avec prédominance notable du premier.

2° *Les fausses phosphaturies ou phosphaturies apparentes* sont celles qui paraissent avoir attiré le plus l'attention des observateurs. Mais si l'on examine la majorité des faits publiés sous ce titre, on voit qu'ils n'ont de la phosphaturie que le nom, puisque, à y regarder de plus près, la quantité de $P^2 O^5$ éliminé en pareil cas est presque toujours au-dessous de la normale. Aussi Gouraud les a-t-il soigneusement distinguées, en les décrivant sous le nom de *pseudo-phosphaturies*. « On sait aujourd'hui que ces pseudo-phosphaturies, qui sont caractérisées par l'émission d'urines lactescentes, laissant déposer au fond du verre à expériences un culot plus ou moins volumineux de mucus et de sels de chaux (des phosphates en majorité), ne sont autre chose que la manifestation d'un processus local qui a modifié les réactions du milieu vésical, et

entraîné, par suite de la diminution dans le degré d'acidité ou même de l'alcalescence du milieu, la précipitation spontanée des phosphates, ce qui justifie les termes divers d'*alcalinurie* (Léo), de *calciurie* (Minkowski, Moraczewski), sous lesquels on les décrit le plus souvent en Allemagne. Cette explication est d'ailleurs si évidente qu'il suffit d'acidifier l'urine avec quelques gouttes d'acide nitrique versé lentement le long des parois du verre, pour voir le culot se dissoudre rapidement et l'urine devenir complètement limpide. L'effervescence marquée qui se produit souvent corrélativement indique la présence de carbonates calcaires. A un degré moindre, si l'urine est seulement neutre ou faiblement acide, c'est seulement en chauffant l'urine qu'on provoque le trouble et l'apparence laiteuse du liquide qui en impose parfois pour la présence d'albumine. Une goutte d'acide acétique suffit alors pour dissoudre le précipité.

« Abandonnée à elle-même, l'urine lactescente se recouvre d'une couche plus ou moins épaisse pouvant former croûte à la surface du liquide et présentant des reflets irrisés dus à la présence de gros cristaux de phosphates ammoniaco-magnésiens. Des cristaux de même nature peuvent flotter dans le liquide et former des paillettes brillantes qui, lorsque l'urine est émise limpide, donnent à celle-ci un aspect tout particulier. Lecorché avait bien vu autrefois ces cristaux en suspension qu'il considérait comme fréquents dans les urines des gouteux héréditaires, au point que ces cristaux avaient pour lui une valeur pathognomonique.

« Les conditions cliniques dans lesquelles peuvent s'observer les urines lactescentes de la fausse phosphaturie sont infiniment variées. Dans le cours des dyspepsies avec fermentations acides, dans les crises de la maladie de Reichmann ou dans les crises gastriques du tabes, dans certaines irritations catarrhales du bassinet ou de la vessie (que celles-ci relèvent d'une hyper-sécrétion muqueuse due à un trouble névro-sécrétoire, à l'action traumatisante d'un calcul ou à l'irritation produite par une élimination exagérée d'acide oxalique, qu'elle accompagne la cystite muco-membraneuse parfois satellite de l'entéro-colite ou qu'elle s'y soit substituée, qu'elle résulte enfin de fermentations septiques d'origine prostatique ou autre, phosphaturie septique de Klemperer), *le processus pathogénique de cette phosphaturie apparente est toujours le même : c'est l'hypoacidité ou l'alcalescence du milieu, avec exagération de la chaux qui la produit* » (Teissier)(114).

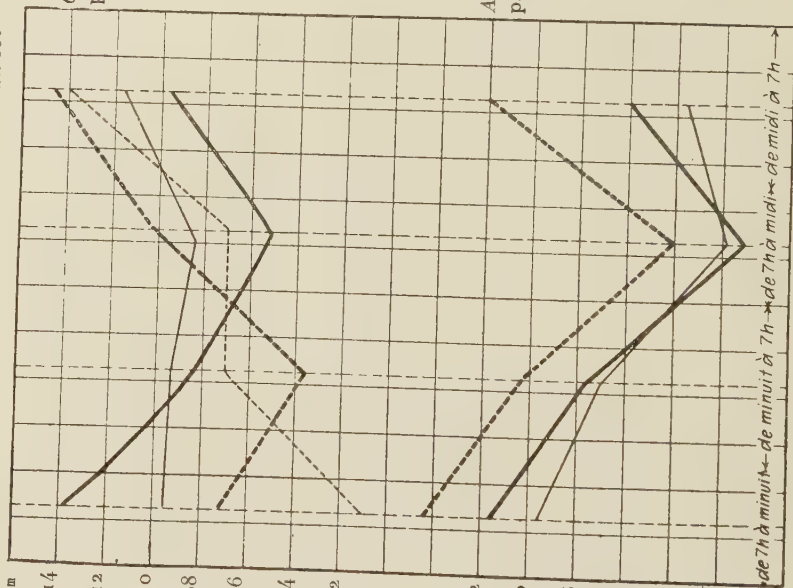
Aussi la formule qui permet de synthétiser cette *diminution du rapport de l'acide phosphorique à la chaux* peut-elle se représenter comme suit : $\frac{P^2O^5}{Ca} < .$

Cette calciurie peut être permanente : « Nous l'avons vue, dit M. le professeur Teissier » (114), durer des mois entiers chez des malades atteints d'hypersécrétion gastrique invétérée, et nous avons encore dans notre service un jeune épileptique atteint de vomissements acétoniques qui présente une calciurie chronique avec urines constamment lactescentes. Mais ces faits sont l'exception. »

Dans la plupart des cas, la *lactescence urinaire se*

Courbes nyctémérales de l'élimination du phosphore à l'état normal ou pathologique en regard des principales éliminations urinaires.

Urée	Chlorures	P ² O ⁵	Calcium
14	3,50	1,75	0,14
12	3	1,50	0,12
10	2,50	1,25	0,10
8	2	1	0,08
6	1,50	0,75	0,06
4	1	0,50	0,04
2	0,50	0,25	0,02
0	0	0	0



I. Sujet de constitution robuste, courbe d'élimination normale, mais avec *hyperphosphaturie relative*. Calculurie légère : urines transitoirement lactescentes. Surmenage cérébral passager. Rapports de l'acide phosphorique à l'urée et à la chaux quasi normaux.

Gen. — 25 ans, 86 kgr.
 p. 24 h. : Urée = 37,93 gr.
 Chlorures = 8,88.
 Calcium = 0,312.
 P²O⁵ d'urines = 4,01
 P²O⁵ dans matières fécales = 0,63.
 $\frac{P^{2}O^{5}}{Urée} = \frac{1}{8,5}$
 $\frac{P^{2}O^{5}}{Calcium} = \frac{1}{12,9}$
 P²O⁵ par kg. = 0,053.

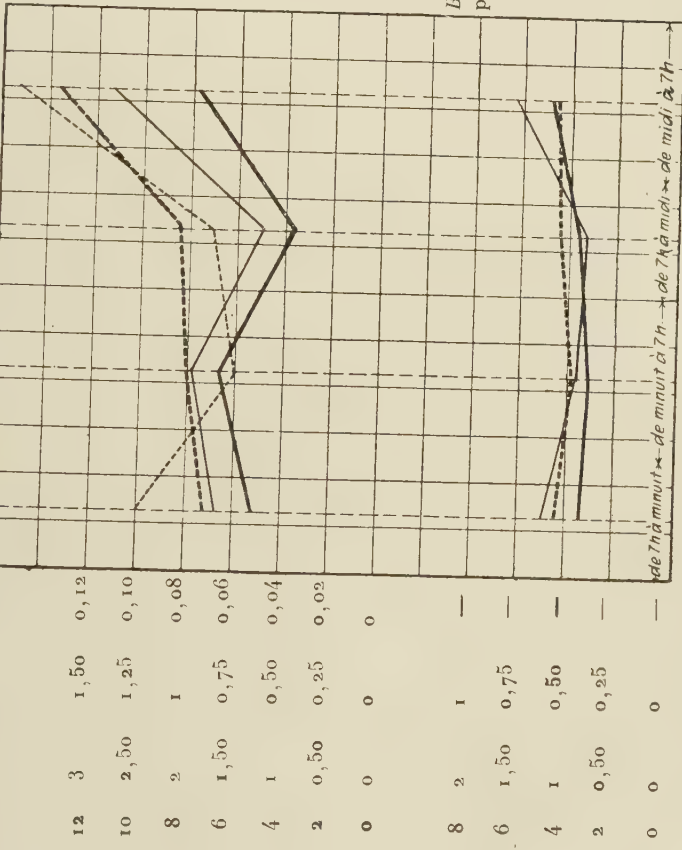
II. Sujet de constitution normale quoique un peu grêle. Courbe d'élimination normale, mais avec *hyperphosphaturie relative*. Alimentation très azotée. Nervosité. Oxalémie probable. Sans augmentation très marquée de l'acide phosphorique à l'urée.

Ant. — 25 ans, 52 kgr.
 p. 24 h. : Urée = 23,55 gr.
 Chlorures = 19,08 gr.
 P²O⁵ urine = 3,31 gr.
 $\frac{P^{2}O^{5}}{Urée} = \frac{1}{7,1}$
 P²O⁵ par kg. = 0,053.

— P²O⁵. - - - - Chlorures. Urée. - - - - - Calcium.

Courbes nycatéérales du phosphore à l'état normal ou pathologique en regard des principales éliminations urinaires.

Urée Chlorures P_2O_5 Calcium



Bris. — 23 ans, 79 kg.
 p. 24 h. : Urée = 30,55 gr.
 Chlorures = 10,08 gr
 P_2O_5 urine = 2,85 gr.
 P_2O_5 $\frac{1}{11}$
 Urée $\frac{1}{11}$
 P_2O_5 par kg. = 0,036.
 Calcium = 0,40.
 P_2O_5 $\frac{1}{7,12}$
 Calcium

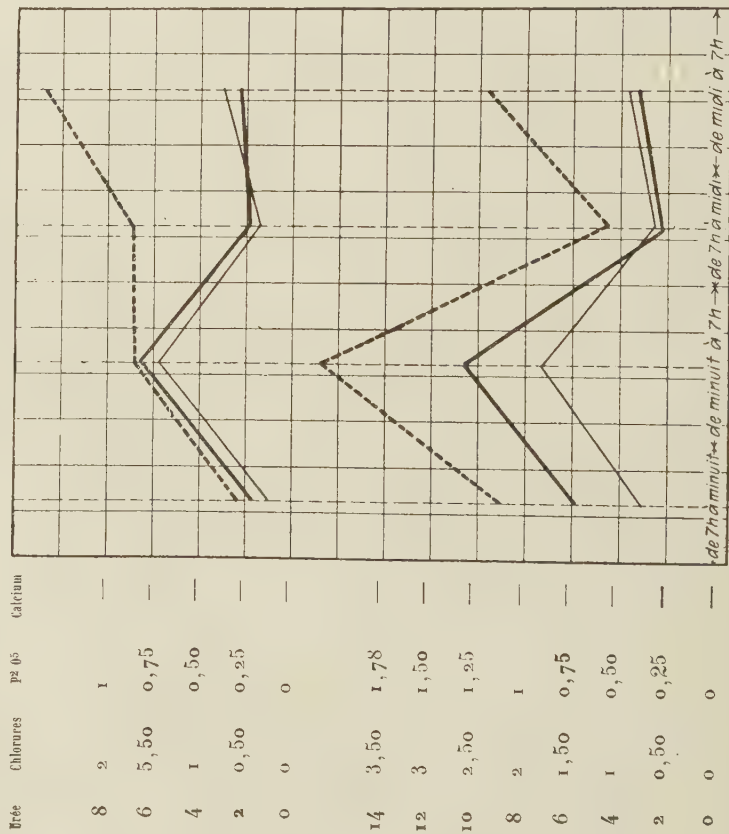
III. Sujet de constitution robuste. Rapport normal de toutes les éliminations urinaires. *Calciurie.* Diminution du rapport de P_2O_5 à la chaux. Inversion de la courbe d'élimination. Maximum diurne d'élimination de P_2O_5 .

Bulg. — —, 79 kg.
 p. 24 h. : Urée = 16,63 gr.
 Chlorures = 4,42 gr.
 P_2O_5 urines = 1,86 gr
 P_2O_5 matières fécales = $\frac{1}{8,9}$
 P_2O_5 $\frac{1}{8,9}$
 Urée $\frac{1}{8,9}$
 P_2O_5 par kg. = 0,023.

IV. Sujet neurasthénique avec lactescence urinaire mésodurme. Hypophosphaturie, avec rapport normal de P_2O_5 à l'urée. *Inversion de la courbe d'élimination avec calciurie.* Maximum méso-diurne de l'élimination phosphorée

— P_2O_5 . - - - - Chlorures. — Urée. - - - - Calcium.

Courbes nyctémérales de l'élimination du phosphore à l'état normal ou pathologique en regard des principales éliminations urinaires.



And. — 17 ans, 55 kg.
 p. 24 h. : Urée = 15,69 gr.
 Chlorures = 6,96 gr.
 P₂O₅ urines = 1,61 gr
 P₂O₅ matières fécales = 1,21 gr.

$$\frac{P_2O_5}{Urée} = \frac{1}{8,2}$$
 P₂O₅ par kg = 0,031

V. Courbe typique d'élimination physiologique avec maximum nocturne de toutes les éliminations ; le chlore excepté.

Besse. — 29 ans, 52 kg.
 p. 24 h. : Urée = 15,69 gr.
 Chlorures = 10,19 gr
 P₂O₅ urines = 2,09 gr

$$\frac{P_2O_5}{Urée} = \frac{1}{6,9}$$
 P₂O₅ par kg = 0,051.

VI. Courbe des éliminations chez un malade menacé de bacillose avec phosphaturie vraie, 0,051 mgrm. par kilogramme et augmentation de l'acide phosphorique par rapport à l'urée, malgré élimination totale de P₂O₅ apparemment inférieure à la moyenne.

——— P₂O₅. - - - - Chlorures. Urée. - . - . - Calcium

limite à la période méso-diurne (période digestive du repas de midi), phase du nyctémère où l'acidité urinaire diminue régulièrement chez presque tous les sujets, jusqu'à disparaître chez les dyspeptiques à fermentations acides ou les hyperchlorhydriques dont l'hyperacidité gastrique se réalise aux dépens de celle des autres milieux de l'organisme.

Au même moment, *l'élimination des phosphates atteint son maximum d'élimination nyctémérale*, mais sans que le plus souvent cette élimination soit au-dessus de la normale, à un point de vue absolu ; généralement, le taux de $P^{2}O^{5}$ total est, au contraire, au-dessous du coefficient physiologique (soit 35 milligrammes). Mais il peut se faire que, chez un sujet sain, sous l'influence d'un exercice violent ou d'un effort intellectuel soutenu, par suite d'une alimentation plus copieuse ou de l'ingestion en quantité exagérée d'une eau alcaline, il se produise transitoirement un trouble du métabolisme qui entraînera le phénomène de *la lactescence urinaire avec calciurie nette*. On pourra trouver peut-être aussi, en pareil cas, une élimination exagérée du phosphore et en même temps *l'inversion de la courbe d'élimination*.

Si l'on considère la courbe I, on voit que *l'inversion* est manifeste quoique *légère* (dans une série de dosages antérieurs la courbe d'élimination relevée chez le même sujet avait présenté le type d'élimination nocturne maxima). Cette modification légère de la courbe nyctémérale, avec surélévation du *point d'élimination méso-diurne*, trahit sûrement une modification anormale des éliminations. Mais ce sont là des accidents passa-

gers qui s'observent chez des sujets normaux et ne tirent pas à conséquence. En effet, chez le sujet auquel se rapporte cette courbe I, la chaux représente le douzième de l'acide phosphorique éliminé ; l'acide phosphorique presque le neuvième de l'urée. Il s'agissait simplement d'une légère modification des échanges sous l'influence d'un peu de surmenage physique et d'un travail intellectuel soutenu, avec troubles digestifs passagers (hyperacidité sans doute) ayant modifié les réactions du milieu vésical.

La modification est plus accentuée dans la courbe III où le *caractère d'inversion* est alors franchement accusé. Encore ici, il s'agit vraisemblablement d'un phénomène passager tenant à une excrétion anormale de la chaux. L'analyse et le dosage du calcium urinaire donnent en effet le chiffre élevé de 40 centigrammes, soit une proportion d'un septième au lieu d'un douzième, par rapport à l'acide phosphorique, ce qui représente une augmentation de près de moitié du rapport normal. L'acide phosphorique n'est cependant pas très élevé : 36 milligrammes par kilogramme et son rapport à l'urée est sensiblement normal : un onzième. Les urines émises corrélativement n'ont pas paru lactescentes à l'émission. « On ne peut, dit M. le professeur Teissier, expliquer ici cette élimination transitoire exagérée au milieu du jour, avec excrétion anormale de calcium, que par un trouble digestif passager avec processus de fermentations gastro-intestinales ayant soustrait de la chaux aux phosphates tricalciques et mis passagèrement en liberté une proportion un peu plus élevée de phosphates acides qui, conservant à l'urine son acidité

anormale, ont empêché la précipitation spontanée des sels de chaux, source de la lactescence urinaire. »

Si l'on considère la courbe IV, on est frappé de la forme en plateau régulier des diverses éliminations urinaires et du relèvement marqué de l'élimination des phosphates au milieu du jour. Or, cette courbe qui représente une *véritable inversion* a été recueillie chez un grand neurasthénique *apparemment phosphaturique* et présentant régulièrement des urines troubles et lactescentes qui m'avaient fait songer d'abord, dit M. le professeur Teissier, à l'existence d'une pyélonéphrite tuberculeuse. Des examens répétés : analyses chimiques, recherches bactériologiques, inoculation, etc., firent rejeter ce diagnostic ; il ne s'agissait que d'un névropathe *pseudo-phosphaturique* avec un coefficient d'élimination phosphatée très inférieur à la normale (22 milligrammes par kilogramme), mais qui, au moment de sa *crise calciurique méso-diurne*, présentait son maximum nyctéméral d'élimination des phosphates.

Donc : *inversion de la courbe d'élimination* avec maximum méso-diurne, *augmentation* du rapport de la chaux à l'acide phosphorique, *coefficient d'élimination phosphatée inférieur à la normale* (30 milligrammes), telles sont les trois caractéristiques de la pseudo-phosphaturie alors que la *phosphaturie vraie* ne fait qu'exagérer les caractères de la courbe d'élimination normale.

C'est la conclusion que nous tenons à faire ressortir en terminant pour mettre nettement en évidence l'intérêt majeur qui semble exister dans la détermination

rigoureuse de la courbe d'élimination du phosphore dans les cas de phosphaturie ou de pseudo-phosphaturie que l'on peut avoir à interpréter. « Dans les cas de phosphaturie vraie, l'élimination du phosphore conserve, *quelle que soit la cause de cette phosphaturie*, les caractères de la courbe d'élimination normale; dans les pseudo-phosphaturies, qu'elles soient totales ou partielles, transitoires ou permanentes, avec hypophosphaturie constante ou hyperphosphaturie relative, avec ou sans lactescence urinaire, *la courbe est inversée*. Le maximum de l'élimination du phosphore se fait au milieu du jour. Il y a là un caractère d'un grand intérêt clinique, et qui me paraît aujourd'hui avoir peut-être une valeur séméiotique supérieure à celle de la formule d'inversion à laquelle Gilles de la Tourette et Cathelineau avaient cru pouvoir attribuer, il y a quelques années, une grande importance; formule d'inversion que nous avons étudiée nous-même avec notre ancien élève le Dr Voulgres (Thèse de Lyon, 1892) et dont les nombreuses observations nous avaient conduit à discuter la constance et finalement la signification.

« Si bien que nous sommes naturellement amené à exiger de toute observation visant l'existence d'une phosphaturie présumée ou réelle l'indication formelle et plusieurs fois répétée, des notions analytiques suivantes :

« 1° *Calcul du phosphore total éliminé par l'urine et rapporté au kilogramme du poids du corps du sujet*. Une élimination permanente de 50 milligrammes et plus d'acide phosphorique par kilogramme *représente la phosphaturie vraie*.

« 2° *Rapport de l'acide phosphorique à l'urée ou mieux à l'azote total.* — Une augmentation de ce rapport atteignant 14 à 15 pour 100 et plus de l'urée, ce qui équivaut à une quantité d'acide phosphorique éliminé représentant un septième et au-dessous de l'urée (soit environ un quart de l'azote total), accompagne le plus souvent la phosphaturie vraie.

« 3° *Rapport de l'acide phosphorique à la chaux.* — Celle-ci représentant à l'état normal le douzième de P^2O^5 éliminé, une augmentation de la chaux jusqu'au septième ou au quart de l'acide phosphorique est en faveur d'une *calciurie symptomatique d'une pseudo-phosphaturie*.

« 4° La courbe du phosphore par rapport aux éliminations successives d'un nyctémère.

« Désormais, toute observation de phosphaturie devra fournir ces indications précises, pour avoir une véritable portée » (Teissier) (114).

CONCLUSIONS

I. — Introduit dans l'organisme à l'état de phosphates minéraux ou de combinaisons organiques, l'acide phosphorique, après le travail *hydrolysant* du tube digestif, arrive dans les organes chargés du travail synthétique à l'état de phosphates minéraux. Là, ces phosphates, par un travail inverse de *déshydratation* s'exerçant entre eux et certains corps organiques, donnent naissance à des combinaisons nouvelles (lécithines, nucléo-protéides, acide phospho-glycérique) destinées à aller dans les différents tissus ou viscères remplacer les déchets de la vie cellulaire. Ces combinaisons, après une hydrolyse plus ou moins compliquée, donnent des phosphates qui s'éliminent quotidiennement, la majeure partie par l'urine, un tiers au plus par l'intestin.

II. — L'élimination phosphorée est sensiblement constante chez les individus bien portants et soumis à une alimentation mixte ; elle est de 30 milligrammes environ de P^2O^5 par kilogramme du poids du corps.

Dans les *phosphaturies vraies* ce coefficient atteint ou dépasse 50 milligrammes ; dans les *pseudo-phosphaturies*, il est généralement inférieur à la normale (30 milligrammes).

III. — Dans cette évaluation du chiffre du phosphore éliminé, nous ne faisons pas entrer en ligne de compte le phosphore rendu à l'état de phosphore organique ou incomplètement oxydé (Lépine), ce dernier n'ayant pas d'ailleurs *cliniquement* une signification suffisamment précisée et son taux, d'après les nombreux dosages que nous avons pu faire, ne dépassant pas 5 pour 100 du P^2O^5 quotidiennement rendu.

IV. — La courbe d'élimination du phosphore dans le nyctémère présente son maximum dans la nuit. Ce maximum nocturne persiste dans les *phosphaturies vraies*. Par contre, dans les *pseudo-phosphaturies*, la courbe d'élimination est inversée et présente son maximum au milieu du jour.

V. — Les déperditions de phosphore et d'azote sont en général parallèles : l'élévation du rapport $\frac{P^2O^5}{urée}$ (normalement de 9 à 11 pour 100) est en faveur de la *phosphaturie vraie*.

VI. — La *diminution du taux* de la chaux par rapport à celui de l'acide phosphorique est un argument en faveur de la *phosphaturie vraie* ; son *augmentation* caractérise les *pseudo-phosphaturies*.

VII. — C'est de l'ensemble de ces notions que peut seulement se dégager le diagnostic de [phosphaturie. Toute observation de phosphaturie devra donc mentionner pour avoir quelque portée :

- a) Le taux de la déperdition du phosphore urinaire par rapport au poids de l'individu ;
- b) Le rapport de l'acide phosphorique à l'urée ;
- c) Si possible, le rapport de l'acide phosphorique à la chaux ;
- d) Enfin la courbe de l'élimination nyctémérale de P^2O^5 .

Vu :

POUR LE DOYEN, L'ASSESEUR,
J. COURMONT.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
J. TEISSIER.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 14 mars 1912.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDERHALDEN et SCHITTENHELM, *Zeits. f. phys. Chemie*, vol. XLVII, p. 452, 1906.
2. ANDRÉ, *Chimie agricole et chimie végétale*, Paris, 1909.
3. ARAKI, *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. XXXVIII, p. 84, 1903.
4. ARTHUS, *Précis de chimie physiologique*, 6^e éd., Paris, 1911.
5. BEAUNIS, *Revue méd. de l'Est*, 1882.
6. BIDDER et SCHMIDT, *die Verdauungssäfte u. der Stoffwechsel. Mittan u. Leipzig*, 1852, p. 296.
7. BLAIRE, *Contribution à l'étude de la phosphaturie, sa valeur diagnostique et pronostique*, Lille, 1896.
8. BOKAY, *Zeits. f. physiol. Chemie*, p. 157, 1877.
9. BREED, *Annalen der Chemie*, 1851, Bd LXXVII, p. 150.
10. BUROW, *Zeits. f. phys. chemie*, t. XXX, 1900.
11. BYASSON, Thèse de Paris, 1868.
12. CAVAZZANI, Cycle du calcium (*Archiv. ital. de Biologie*, t. L, fasc. 1).
13. CAZENEUVE, Etude critique sur le dosage des phosphates terreux dans l'urine (*Journ. de pharm. et de chimie*, t. XXX, 1879).
14. CECONI, 7^e Cong. f. in. Mediz., Rome, 1896.
15. COURMONT (P.), *Précis de pathologie générale*, Paris, 1908.
16. DANILEWSKY, *Acad. des Sc.*, 30 décembre 1895.
17. DENIGÈS, *Précis de chimie analytique*.
18. DESGREZ et ALY-ZAKY, *Soc. de Biol.*, 4 août 1900, et *Acad. des Sc.*, juin 1901, p. 1512.
- 18 bis. DIDIER, *Valeur sémiologique du degré d'alcalinité des cendres de l'urine* (thèse de Lyon, 1911-1912).
19. DOUGLAS-SYMMERS, Phosphore organique dans l'urine (*Journ. of pathol.*, 1906, t. X, p. 159).
20. VON DURING, Ueber Phosphaturie (*Med. Klin. Berl.*, 1905, p. 513-516).
21. ENGELMANN, *Archiv. f. Anat.*, 1871, p. 28.
22. FOA, *Archivio di Fisilogia*, vol. IV, p. 98, 1906.
23. FORSTER, *Z. f. Biologie*, t. IX, p. 297.
24. FRACHENGUES, *De la phosphaturie et de sa valeur sémiologique*, Toulouse, 1895.

25. FRANCHINI, Sur le sort de la lécithine dans l'organisme (*Bioch. Zeitschr.*, vol. VI, p. 210, 1907).
- 25 bis. — Sur la répartition de la lécithine dans l'organisme (*Bioch. Zeitschr.*, 1907, vol. VI, fasc. 2 et 3, p. 226).
26. FRANK et SCHITTENHELM, Sur la transformation de l'acide nucléinique consommé par l'homme normal (*Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. LXIII, fasc. 4, pp. 269-282).
27. FREDENBERG, De la réaction ammoniacale de l'urine dans la phosphaturie et de la phosphaturie réelle ; phosphaturie latente et ammoniurie comme symptômes objectifs de la neurasthénie (*Assoc. franç. d'urologie*, Paris, 1902, *Proc. verb.*, 300-309).
28. GAMEL, *Contribution à l'étude de l'élimination des composés oxygénés du phosphore ; modification qu'ils apportent dans les urines ; transformations qu'ils subissent dans l'organisme*, Montpellier, 1901.
29. GAUBE (du Gers), *Cours de minéralogie biologique*.
30. GAUTIER, *Revue génér. des Sciences*, n° du 12 juin 1902.
31. — *Chimie biologique*, Paris, 1897.
32. — *Cours de chimie organique*, Paris, 1906.
33. GERMAIN (Cl.), *Contribution à l'étude du phosphore sur la nutrition et de son rôle thérapeutique* (thèse de Lyon, 1898, n° 81).
34. GILBERT et POSTERNACK, *la Médication phosphorée envisagée au point de vue des échanges nutritifs de l'organisme. Etude critique et expérimentale*, Paris, 1903.
35. GLIKIN, Sur la signification biologique de la lécithine (*Bioch. Zeits.*, vol. VII, fasc. 3, pp. 286-298, et vol. XIX, fasc. 3, 4, 5, pp. 270-274).
36. GOURAUD (F.-X.), *Des échanges phosphorés dans l'organisme normal et pathologique. Des phosphaturies* (thèse de Paris, 1903, n° 362).
37. — Les fausses phosphaturies (*Gaz. des hôp.*, Paris, 1903, p. 969).
38. GRASSET, *Traité élémentaire de physiopathologie clinique*, Paris, 1910.
39. GRUND (Georg), Du rapport des échanges phosphorés et azotés (*Zeits. f. Biol.*, t. LIV, fasc. 4-5, p. 73).
40. GUMLICH, *Hygiea*, t. XVIII, p. 508.

41. HAMMOND, *Physiological Memories*, Philadelphy.
42. HARLEY, *De l'urine*.
43. HASEBROCK, *Zeits. f. phys. Chemie*, p. 148, 1888.
44. HAXTHAUSEN, Cité par Neubauer et Vogel.
45. HORNER, Sur la manière de se comporter de la phytine dans l'organisme (*Bioch. Zeits.*, 1907, vol. II, fasc. 4, 6, pp. 428-434).
46. ISCOVESCO, les Lipoïdes (*Presse médicale*, 1908, pp. 457, 529, 553).
47. IVAR BANG, Biochemie der zell. Lipoide (*Ergebnisse der Physiol.*, 1907, p. 134).
48. JEANNEL, De la pseudo-phosphaturie (*Revue méd. de Toulouse*, 1890, pp. 205 et 217).
49. JOLLY, Du rôle biologique des phosphates (*Bull. de la Soc. de Méd. de Paris*, 1879, pp. 61 et 68).
50. — De la fonction primaire des phosphates chez les êtres vivants (*Assoc. franç. pour l'Av. des sciences*, 1893).
51. KAUPP, *Archiv f. physiol. Heilk.*, 1856.
52. KELLER, *Z. f. physiol. Chem.*, t. XXIX, p. 146.
53. KLOTZ, Ueber Phosphaturie (*N. Yorker med. Monats.*, 1894, pp. 45-46).
54. LALOMIA, *Polyclin.*, 1901.
55. — Sulla fosfaturia (*Policlin.*, 1901, pp. 1569-1577).
56. LAMBLING, *Précis de Biochimie*, Paris, 1911.
57. LANCEREAUX et PAULESCO, *Acad. de Méd.*, 18 juin 1901.
58. LANGSTEIN, Zur klinik. der Phosphaturie (*Med. Klin. Berl.*, 1906, p. 406).
59. LE CLERC et COOK, Metabolism experiment. with. organic phosphorus (*J. Biol. Chem. N.-X.*, 1906-1907, pp. 203-216).
60. LÉPINE (R.) et EYMONNET, Sur la détermination quantitative de l'acide phosphoglycérique dans l'urine, à l'état physiologique et dans diverses conditions anormales, notamment dans le cas de foie gras (*C. R. Soc. de Biol.*, 1882, p. 622).
61. LÉPINE (R.), Sur l'acide phosphorique et le phosphore non complètement oxydé dans l'urine des épileptiques (*C. R. Soc. de Biologie*, 1884, p. 499).
62. LÉPINE (R.), EYMONNET et AUBERT, Sur la proportion de phosphore incomplètement oxydé contenu dans l'urine, spécialement dans quelques états nerveux (*C. R. Acad. des Sc.*, 1884, t. XCVIII, p. 238).
63. LÉPINE (R.) et JACQUIN, Sur l'excrétion de l'acide phospho-

- rique dans ses rapports avec celle de l'azote (*Rev. mens. de méd. et de chir.*, 1879).
64. LONDON, Chimie de la digestion dans le corps animal. Sur la manière de se comporter des nucléo-protéides dans le tube digestif (*Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. LXII, p. 5-6, pp. 451-454).
65. LOEWI, *Arch. f. exp. u. Pharmak.*, Leipzig, p. 151, 1901.
66. LUCIANI, Fisiologia del Diguinio (*Public. de R. Inst. in Firenze*, 1889).
67. LYON (G.), les Phosphaturies (*Presse therap.*, Paris, 1905, pp. 85-92).
68. MAILLARD, *Journ. de phys. et de path. gén.*, 1908, pp. 985 et 1017 ; 1909, p. 201).
69. MAIRET, *Recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique chez l'homme sain, l'aliéné, l'épileptique et l'hystérique*, Paris, 1884.
70. MAIRET et FLORENCE, *le Travail intellectuel et les fonctions de l'organisme*, 1907.
71. MAKAYAMA, *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. XLI, p. 348, 1904.
72. MANDEL et OERTEL, *N.-Y. Univ. Bull. med. Sc.*, 1901, p. 165.
73. MARFORI, Sur les composés organiques du phosphore (*Arch. di Fisiologia*, p. 207, 1908).
74. MATHISON, Elimination du phosphore organique par l'urine (*Bioch. Journ.*, 1909, t. IV, p. 274).
75. MENDEL, *Arch. f. Psych.*, 1872, III, pp. 642 et suiv.
76. MILROY, *Zeits. f. phys. Ch.*, t. XXII, 1896, p. 307.
77. MOSSLER, *Beitrag zur Kenntniss Urina Banderung bei Gesunden*.
78. MORAT et DOYON, *Traité de physiologie*, Paris, 1904.
79. MOREL, *Précis de technique chimique à l'usage des laboratoires médicaux*, Paris, 1909.
80. MUNK, *Virchow's Archiv*, t. CXXXI, 1893, *Supplément*, p. 169.
81. MORICHEAU-BEAUCHANT, *Etude thérapeutique sur la lécithine* (thèse de Paris, 1901, n° 110).
82. MUNOZ RUIZ DE PASANIS, Phosphaturie (*Congrès inter. de méd.*, Lisbonne, 1906, pp. 482-484).
83. NERKING, la Répartition des lécithines dans les organismes animaux (*Bioch. Zeits.*, 26 mai 1908, p. 194).
84. OERI, Echanges du phosphore et du calcium chez l'adulte (*Z. f. klin. med.*, 1909, t. LXVII, pp. 288 et 307).
85. OERTEL, *Zeits. f. phys. ch.*, 1898, t. XXVI, p. 123.
86. PANEK, *Przegla d. Lekarski*, 1900, t. XXXIX, p. 1.

87. PAQUELIN et JOLLY, *Bulletin de la Soc. de therap.*, Paris, 1880).
88. PARKE, *Mem. Chem. Unters.*, Heft 2, p. 288.
89. PATON, DUNLOP et AITCHINSON, *Jahrb. f. Thier.*, t. XXX, 1900.
90. PATON et DUNLOP, Contributions to the study of the metabolism of phosphorus in the animal body (*J. Plup. Lond.*, 1899-1900, pp. 212-224).
91. PERCIVAL, Sur les variations du phosphore minéral conjugué et organique des tissus animaux (*C. R. Acad. des Sc.*, Paris, 1902, pp. 1005-1007).
92. POSTERNACK, *Rev. génér. de Botanique*, t. XII, et *Ann. agron.*, 1900.
93. RAESKE, Thèse de Greifswald, 1897.
94. ROBIN (A.), la Phosphaturie terreuse des dyspeptiques ; émission d'urine laiteuse ; cystite, pyélite et hématurie d'origine gastrique ; diagnostic et traitement (*Bull. Acad. de Méd.*, Paris, 1900, pp. 681-703).
95. ROCKWOOD, *Du Bois Archiv.*, 1895, p. 1.
96. SACHS, *Zeits. f. physiol. Chemie*, vol. XLVI, p. 337.
97. SAMBUC, *Revue générale des Sciences*, 1901.
98. SARVONAT et REBATTU, Action de la tuberculose sur la minéralisation du cobaye (*Journ. de phys. et de path. génér.*, n° 6, novembre 1910).
99. SCHIRMANN, Proceeding American Society (*Biol. Chemis.*, 1908, t. I, p. 135).
100. SCHITTENHELM, Sur les ferments des substances nucléiniques dans les organes de l'homme (*Zeits. f. phys. Chem.*, vol. LXIII, fasc. 4, pp. 248-268).
101. SCHILLING, Die Phosphaturie (*Allg. Wien. med. Ztg.*, 1902, p. 375).
102. SCHLAGINTWEIT, la Phosphaturie (*Munch. med. Woch.*, 4 juillet 1911).
103. SCHOUF N. SIEBER, *Hoppe Seyl. Zeits.*, t. XLIX et L.
104. SCHULZ et MAINZER, *Z. f. phys. Ch.*, t. XXXII, p. 268).
105. SILK, *Archiv f. Physiol. Heilt.*, 1857, p. 482.
106. SILVESTRINI, *Manuel d'analyse chimique*.
107. SOETBER, Ueber Phosphaturie (*Jahrb. f. Kniderts. Berl.*, 1902, pp. 1-10).
108. SOTNITSCHESKY, *Z. f. physiol. Ch.*, t. IV, p. 214.
109. STASSANO et BILLON, *Soc. de Biol.*, 4 avril 1903.
110. STCHERBAK, Contribution à l'étude de l'influence de l'activité cérébrale sur l'échange d'acide phospho-

- rique et d'azote (*Arch. de médéc. expér. et d'anat. pathol.*, 1893, V, pp. 309-340).
111. STOKLASA, Über die physiol. Bedeutung des Lecithins in Pflanze (*Berichte der deuts. chem. Gesellschaft*, n° 17, p. 2761, 1896).
112. TEISSIER (J.), De la phosphaturie à forme diabétique et de son influence sur le résultat de quelques opérations de cataracte (*Lyon médical*, 1875, pp. 307 et 325).
113. — *Du diabète phosphatique; recherches et variations des phosphates dans les urines* (thèse de Paris, 1876, 4°, n° 439, 180 p.).
114. — Phosphaturie et oxalurie (*Rapport au Congrès d'urologie de Londres*, 1911).
115. — *Leçons magistrales*, 1911-1912.
116. TERROINE, C. R. Soc. de Biol., janvier 1909, t. LXVI, p. 176.
117. THORION, *Recherches relatives à l'influence du travail intellectuel sur les variations de quelques éléments de l'urine à l'état physiologique* (thèse de Nancy, 1893, n° 352).
118. THUDICHUM, *Die chemische Konstitution des Gehirnes des Menschen und der Thiere*, Tübingen, 1901.
119. TOBLER, Phosphaturie und Calcariurie (*Archiv f. experim. Path. u. Pharmak.*, Leipzig, 1904, pp. 116-139).
120. TYSHNJENKO, *Influence de la phytine et du glycérophosphate de chaux sur les échanges azotés et phosphorés* (thèse de Saint-Pétersbourg, 1909).
121. VAUDIN, *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 1, 1902.
122. VERNON, *Hoppe Seyler. Zeits.*, t. XLVI, p. 337.
123. VOGEL, In Neubauer et Vogel : *Harnanalyse*.
124. VOULGRE, *De l'élimination des phosphates dans les maladies du système nerveux et de l'inversion de leur formule dans l'hystérie* (thèse de Lyon, 1892, n° 640).
125. WEISKE, *Z. f. Biologie*, t. VII, p. 179, 333.
126. WINTER, *Inaugural Abhandlung Glessen*, 1852, p. 30.
127. WOOD, Recherches sur l'influence de l'activité cérébrale sur l'excrétion de l'acide phosphorique par le rein (*Proceedings of the Connecticut med. Soc.*, 1869).
128. ZUELZER, *Virchow's Archiv*, t. LXVI, pp. 233-282.
129. — *Archiv f. pathol. Anat.*, 1876, LXXI.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — Etat statique du phosphore dans l'orga- nisme	13
I. — Phosphates minéraux	15
II. — Lipoïdes phosphorés	16
III. — Nucléines	20
CHAPITRE II. — Absorption	23
CHAPITRE III. — Assimilation	31
CHAPITRE IV. — Désassimilation	39
CHAPITRE V. — Excrétion	42
I. — Elimination du phosphore par les fèces	44
II. — Elimination du phosphore par les urines	47
A. — Phosphore minéral	47
1 ^o Variétés chimiques	47
2 ^o Quantité d'acide phosphorique éliminé	47
3 ^o Causes pouvant faire varier la quantité d'acide phosphorique éliminé	49
4 ^o Variations journalières	52
5 ^o Rapports de l'acide phosphorique éliminé à l'urée, à la chaux	56
B. — Phosphore organique	58
III. — Conclusion. Cycle du phosphore dans l'organisme	62
CHAPITRE VI. — Application au diagnostic différentiel des vraies et des fausses phosphaturies	64
1 ^o Les vraies phosphaturies	65
2 ^o Les fausses phosphaturies	67
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	82

